UNIVERSITÉ DE PARIS V – RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE – COCHIN, PORT-ROYAL

Année 1975 N°

LES LÉSIONS OSSEUSES DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE
(à propos de trois cas)

Thèse pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le *1975*

Par

Jean-François PEREZ
né le 5 Mai 1947 à CANDILLARGUES 34130

Président : M. J. LAPRESLE, Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS V – RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE – COCHIN, PORT-ROYAL

Année 1975 N°

LES LÉSIONS OSSEUSES DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE
(à propos de trois cas)

Thèse pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le *1975*

Par

Jean-François PEREZ
né le 5 Mai 1947 à CANDILLARGUES 34130

Président : M. J. LAPRESLE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE PARIS V - RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1975 N°:

T H E S E
pour le
D O C T O R A T en M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

Jean - François PEREZ
né le 5 Mai 1947 à CANDILLARGUES 34

Présentée et soutenue publiquement le 1975

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Le Président de l'Université
J. FREZAL

LES LESIONS OSSEUSES

DE LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

(à propos de trois cas)

Le Doyen
B. DELBARRE

Président : Monsieur J.LAPRESLE Professeur

Je prie Monsieur le Professeur Agrégé MASSIAS P. qui m'a confié ce sujet très intéressant, de bien vouloir trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Je remercie le Docteur SEGOND P. des conseils éclairés qu'il a bien voulu me prodiguer.

Qu'il me soit permis d'exprimer également toute ma gratitude à Monsieur le Professeur LAPRESLE J. qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

AVANT - PROPOS

La découverte fortuite d'une ostéose condensante de l'axe pelvi-rachidien chez une femme de 53 ans porteuse de lésions typiques de Sclérose Tubéreuse de Bourneville à forme familiale nous a conduit à envisager les différentes déterminations de la maladie, en particulier squelettique.

Dans un premier temps, nous exposerons nos trois observations qui concernent le propositus, sa soeur et un neveu.

Puis après avoir brossé l'historique, les circonstances étiologiques et envisager les considérations génétiques et étiopathogéniques de l'affection, nous examinerons les diverses manifestations cliniques. Nous terminerons par l'étude des lésions osseuses au sujet desquelles nous évoquerons les diagnostics différentiels qui se posent devant les formes frustes de l'affection.

OBSERVATION

Mademoiselle FOU... Gilberte, agée de 53 ans, est hospitalisée dans le service de Rhumatologie de l'Hôpital Antoine Béclère, le 20 Décembre 1973, pour lombalgies ayant conduit à découvrir des images d'ostéose condensante disséminée affectant le crâne, le rachis et le bassin.

ANTECEDENTS:

- En 1947, la malade a subi à l'hôpital de la Pitié une intervention neuro-chirurgicale par voie frontale antérieure droite pour une tumeur cérébrale qui entrainait de violentes céphalées et des troubles visuels. Le siège de la tumeur a necessité la section du chiasme optique. En post-opératoire, la patiente a reçu des séances de radiothérapie dont les modalités ne nous sont pas connues. Elle vit avec sa mère, mais son activité est entravée par sa cecité.

- Depuis une dizaine d'années, elle est traitée pour une hypertension artérielle essentielle par un diurétique thiazidique et un dérivé du Rauwolfia.

HISTOIRE de la MALADIE:

Depuis 18 mois, Mademoiselle FOU... se plaint de rachialgies principalement lombaires, sans irradiations périphériques et de dorsalgies basses unilatérales à irradiations ascendantes vers l'omoplate droite. Ces douleurs surviennent, essentiellement, en fin de journée ou après des travaux ménagers intensifs. Elles disparaissent au repos, et n'ont jamais reveillé la malade la nuit.

../

Les radiographies du rachis et du crâne montrent des images de condensation osseuse disséminée. Ces lésions osseuses évoquant la diffusion métastatique d'une néoplasie inconnue, on hospitalise la patiente pour complèment d'enquête.

EXAMEN CLINIQUE:

La malade présente une obésité ancienne (84 kg. pour 154 centimètres); elle est en excellent état général. Durant les mois précédant l'hospitalisation, elle n'a pas présenté de troubles fonctionnels.

L'examen du revêtement cutané est riche. La peau du visage est épaisse, jaunâtre et séborrhéique. Sur la face, se voient des élevures globuleuses de coloration jaune et surtout erythémateuses. Ces dernières sont parcourues par de fines telangiectasies s'effaçant à la vitro-pression. Leur consistance est ferme ou élastique, leur surface lisse sans secretion. Leur taille varie de la tête d'une épingle à celle d'un petit pois. Elles siègent de façon symétrique sur les sillons naso-géniens pour la majorité d'entre-elles, où elles se comptent par dizaines. On en trouve quelques unes sur le menton, à la racine du nez et sur le front. Elles sont indépendantes les unes des autres et ont tous les caractères des adénomes sébacés.

La cicatrice du volet frontal droit, sequelle de l'intervention chirurgicale, est le siège d'une fistule d'où s'écoule un liquide séropurulent. La malade précise que l'écoulement est permanent depuis l'opération; elle a noté quelques épisodes de rémission incomplète. Actuellement, celui-ci est en poussée.

Au niveau des ongles des orteils: sur le troisième orteil gauche et les premier, deuxième, quatrième et cinquième orteils droits on observe, dans le sillon d'implantation de l'ongle et les replis unguéaux, des petites masses ovoïdes de la taille d'un grain de blé, de couleur rose. Elles sont fixées à la sertissure

../.

unguéale par l'une de leurs extrémités.

A la base du cou siègent des molluscum pendulum de petite taille. Sur le tronc, on trouve des taches café au lait et des naevus pigmentés pour la majorité pileux.

Le reste de l'examen cutanéo-muqueux est négatif: pas de taches achromiques, pas de plaques d'alopécie, de fibrome lombaire ou de lésions de la muqueuse buccale.

Hormis la cécité post-chirurgicale, le bilan neurologique est normal; il n'y a pas d'épisodes comitiaux, ni de crises convulsives. La patiente n'a pas de retard intellectuel.

Le rachis lombaire est parfaitement souple dans la flexion antérieure, l'extension et les inclinaisons latérales, les rotations dorsales sont conservées. L'exploration de la mobilité cervicale est normale; on ne note pas de deviation du rachis. La percussion et la palpation rachidienne ne reveillent aucune douleur locale ou à distance. Les articulations périphériques sont indolores, leur mobilité est intacte.

L'examen cardio-vasculaire est normal, la tension artérielle est modérement élévée (18/10 cm de Hg), le pouls est régulier à 90 pulsations/mn, et les pouls périphériques sont tous perçus. L'examen viscéral ne decèle pas d'hépatosplénomégalie, ni de contact lombaire. Les aires ganglionnaires sont libres. La sphère ORL est strictement normale, ainsi que l'audiogramme.

Les examens biologiques consignés dans les tableaux I et II, montrent qu'il existe une accélération isolée de la vitesse de sédimentation à 60 mm à la 1ére heure. L'electrophorèse des protides est normale; il n'y a pas de protéinurie de Bence Jones. Le seul foyer infectieux est la fistule au niveau de laquelle on a isolé un staphylocoque doré pathogène. Il faut signaler qu'en dehors des poussées de surinfection la vitesse de sédimentation a été normale.

../.

BILAN HEPATIQUE

Protides g/l	Electrophorèse	Phosphatases alcalines	Bilirubine totale g/l	Cholestérol g/l	Transaminases U.Frankel
64	normale	34	8	2,7	S.G.O.T.: 14 S.G.P.T.: 5
Tests de floculation: normaux					

BILAN RENAL

Urée sanguine	0,58 g/l	Clearance de l'urée	24 ml/mn	% par rapport à la normale
Créatininurie	15 mg/l	Cléarance de la créatinine	64 ml/mn	43 %
Diurèse	1 ml/mn			
Compte d'Addis	H.M. 10800 E.M. 101520	Ex.C.B.U.	Pas de germes	
Protéinurie	0,78 g/l pas de para-protéine.	Uricosurie	480 mg/24 heures	

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES		MALADE	THEORIQUE	M/T
CAPACITE VITALE		2,720 l	3,190 l	85 %
CAPACITE TOTALE		4,100 l	4,340 l	94 %
V.E.M.S.		2,280 l	2,340 l	97 %
$\frac{V.E.M.S.}{CV}$		83,5%		
CAPACITE de transfert du CO		11,5	13,1±5	normale
CAPACITE de transfert du CO/m2		6,46	4,55	
GAZ du sang	Pa O2	83mmHg	90-96mmHg	
	Saturation HbO2	96,5%	94-98%	
	Ph sanguin	7,42	7,40	
	Pa CO2	37mmHg	40mmHg	
Epreuves d'Hyperoxie et pharmacodynamique à l'Acetylcholine		NORMALES		

BILAN SURRENALIEN ET OVARIEN

17 cétostéroides	4,5 mg/24 heures	5 à 12 mg/24 heures
17 Hydroxycorticoides	3 mg/24 heures	3 à 7 mg/24 heures
G.O.T.	positive à 3 U.S. négative à 40 U.S.	NORMAL

HEMOGRAMME

Glob.rouges $10^6 mm^3$	Hematocrite %	Hémoglobine g/100mg	Glob.blancs $10^3 mm^3$	PN	PE	PB	L	M	V.S	
									1h	2h
40,6	37,2	13,6	5,7	69	0	0	24	7	60	90

Glycémie: 0,939/l

Uricémie: 62 mg/l

Ionogramme sanguin: normal

B.W. négatif.

Tableau n°: 1

HEMOSTASE

	MALADE	NORMAL	TÉMOIN
T.saignement IVY mm	4	4 à 6	
Plaquettes/mm3	200.000	200 à 300.000	
T.de QUICK	92%	60 à 150%	
T.de Thrombine	15 secondes		15 secondes
T.de Céphaline	57 secondes		46 secondes
Fibrinogène g/l	3,85		

BILAN PHOSPHO-CALCIQUE

	CALCEMIE mg/l	PHOSPHOREMIE mg/l	CALCIURIE mg/l	PHOSPHATURIE mg/l
26/12/73	97	34	30	420
27/12/73	100	37	26	465
28/12/73	100	35	22	390

	MALADE	NORMALE
Hydroxyproline totale	26 mg	25 $\pm$ 10 mg
Hydroxyproline libre	1,8 mg	1,3 $\pm$ 1 mg

Les autres anomalies sont l'existence d'une discrète atteinte rénale dont témoignent la leucocyturie minute à 101.520 sans infection urinaire, une créatininémie à 15 mg/l et une protéinurie à 0,78 g/l; l'electrophorèse des urines n'a pas montré de paraprotéine. Le bilan phosphocalcique statique monte une hypocalciurie. Il n'y a pas de syndrôme de lyse osseuse comme le montrent les chiffres de l'hydroxyproline totale et libre; les phosphatases alcalines sont normales.

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE:

La radiographie thoracique est normale.

Les clichés du squelette montrent diverses anomalies:

. Sur le crâne, qui a une forme normale, la voute est épaissie, elle a un aspect flou et moucheté, sans géode, ni nodule dense. Le volet frontal est condensé, inhomogène; cet aspect évoque une ostéite chronique. La base est normale, en particulier, la selle turcique. Le maxillaire inférieur est le siège d'un remaniement pagetoide dans sa branche ascendante. On ne trouve pas de calcifications intra-craniennes sur les tomographies. Il n'a pas été effectué de ventriculographie gazeuse.

. La statique rachidienne est excellente. Les disques intervertèbraux et les corps vertèbraux ont une morphologie normale. Cependant, l'ensemble du rachis parait densifié, la trame osseuse est difficilement analysable, donnant, aux clichés, un aspect flou, inhomogène qui parait de mauvaise qualité. Le rachis cervical est le siège d'une densification globale de l'axis, d'une opacification de l'apophyse articulaire de C3 et du pédicule de C7. Le segment dorso-lombaire revèle des zones de densification osseuse. Celles-ci sont limitées en aires arrondies, nodulaires, leurs limites imprécises ne désorganisent pas la trame osseuse adjacente. Leur taille varie de 3mm à 10mm de diamètre. On les trouve sur le corps des vertèbres D4, D6, D8, D9, D10. Ailleurs, la densification est plus diffuse, atteignant irrégulièrement une partie de la vertèbre, comme les

../.

pédicules de L2, à gauche; L3 à droite; L4 à droite et à gauche, ainsi que tout l'arc postérieur de L5. Il n'y a pas d'image de lyse surajoutée.

Sur le sacrum, on note la présence de nodules denses sur l'auvent des premiers et seconds trous sacrés ainsi qu'au voisinage de la sacro-iliaque droite.

. Au bassin, sur l'aile iliaque gauche, la branche horizontale droite du pubis, la partie postérieure de l'aile iliaque droite et sur la berge iliaque de la sacro-iliaque droite, on trouve des images de condensation osseuse arrondies ou ovalaires comparables à celles décrites sur le rachis.

. Sur les os longs, les corticales diaphysaires sont épaissies du fait d'une périostose qui donne un aspect festonné à la limite externe de l'os. Ces lésions sont particulièrement évidentes sur les os des avant-bras et des jambes, l'os néoformé étant un peu moins opaque que les corticales. Les épiphyses sont respectées. L'image la plus caractéristique se trouve sur le péroné dont le diamètre est élargi et les corticales épaissies alors que le canal medullaire est conservé, de diamètre normal. La forme des os est respectée, la trame osseuse a un aspect feuilleté. Il faut signaler l'absence d'image de condensation ou de raréfaction osseuse. Les femurs et les humérus sont indemnes.

Sur la main droite, on note un aspect feuilleté de la trame des metacarpiens et des phalanges, surtout la deuxième phalange de l'index. Il existe de petites images geodiques sur la diaphyse et la tête de la première phalange de l'index et de la deuxième phalange du medius. Ces lésions, d'allure kystique, sont finement cerclées sur toute leur circonférence, elles érodent la corticale de l'os, la trame osseuse adjacente est normale.

Sur la main gauche, les corticales des metacarpiens et des premières phalanges sont épaissies. On retrouve les mêmes images

../.

de periostose ondulante que sur les os longs avec un aspect festonné de la limite externe du fût diaphysaire.

• Aux pieds, il existe une periostose irrégulière touchant les metatarsiens tout à fait comparable à celle du metacarpe gauche; l'atteinte est, ici, bilatérale. Sur le second metatarsien droit il existe un ilot kystique de cinq millimètres de diamètre. A gauche, le tarse présente un aspect fibrillaire ainsi qu'une arthrose scapho-cuboidienne sans atteinte de l'arrière pied, ni d'image d'arthrite associée. Il n'y a pas de lésions osseuses en regard des tumeurs periungueales de Koenen.

• La ceinture scapulaire, le gril costal et le sternum sont indemnes.

Le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville s'imposant devant l'association des adénomes sébacés de PRINGLE et des tumeurs periungueales de KOENEN, les investigations se sont orientées vers la recherche des différentes déterminations de l'affection. Les lésions osseuses de periostose des fûts diaphysaires et des images kystiques des extrémités ainsi que l'atteinte rachidienne ont été décrites dans le cadre de cette phacomatose.

L'electroencéphalogramme a revelé des anomalies diffuses, assez discrètes du rythme de fond, l'absence de souffrance en foyer et de signe d'activité paroxystique. Les épreuves de stimulation sont restées négatives.

Les radiographies de l'abdomen, sans préparation, ont decelé une anomalie de contour du pôle inférieur du rein gauche qui a été confirmée par l'urographie intraveineuse. Cette exploration a montré que les deux reins sont de taille normale, que l'excrétion est symétrique et que seul le groupe caliciel inférieur du rein gauche est refoulé. L'artériographie ne montre

../.

aucun signe artériolaire ou veineux pouvant faire évoquer un kyste ou une tumeur rénale; elle s'est assurée de l'absence d'anévrisme.

Sur l'electrocardiogramme, le rythme est sinusal et il n'y a pas d'hypertrophie ventriculaire.

Les explorations fonctionnelles sont normales.

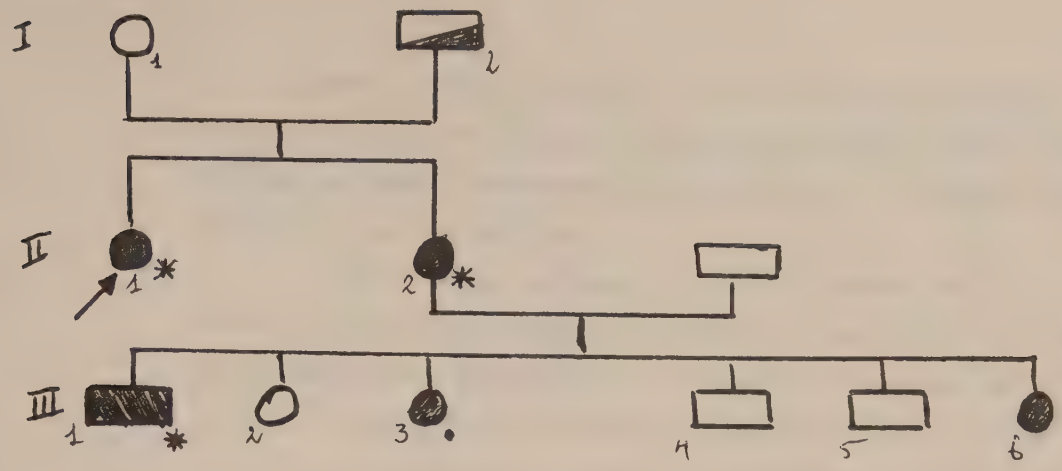
EVOLUTION:

Sous l'effet du repos et des antalgiques, les rachialgies se sont amendées; le traitement antibiotique a tari la suppuration frontale. La vitesse de sédimentation,malgré l'amélioration des signes cliniques, est restée inchangée.

La patiente, maintenant suivie depuis quinze mois, est en excellent état général.

ENQUETE FAMILIALE:

Le diagnostic de Sclérose Tubéreuse de Bourneville s'est trouvé renforcé par les résultats de l'enquête familiale qui a confirmé l'existence de cette dermatose dans la fratrie. L'arbre généalogique reconstitué, s'étend sur trois générations. Celles ci sont indiquées en c hiffres romains, le rang des personnes analysées en chiffres arabes. Le propositus II_1 occupe la première place de la seconde génération.



Sujets atteints

Sujets présumés atteints

Sujets examinés

Sujets examinés et radiographiés

Propositus

A LA PREMIERE GENERATION:

. Le père (I_2) qui est décéde, était porteur de lésions typiques de la face, faites d'adénomes sébacés.

. La mère (I_1) est indemne.

A LA DEUXIEME GENERATION:

Nous trouvons Mademoiselle FOU... Gilberte (II_1), sujet de l'observation et Soeur de Madame RIC... Jeanne (II_2), 51 ans. Elle est mariée et mère de six enfants (les grossesses ont été normales).

Dans ces antécédents on trouve, en Septembre 1968, une fracture fermée du condyle fémoral externe gauche traitée par ostéosynthèse. La consolidation étant mauvaise, on a dû re-intervenir à plusieurs reprises pour poser, en définitive, une prothèse compartimentaire externe.

../.

Cette patiente pèse 74 kilos pour une taille de 160 centimètres. Son psychisme, bien que normal, est un peu lent; ses études se sont terminées au certificat d'études primaires, elle n'exerce pas de métier.

. Son visage présente une erythrose du nez et des pomettes avec des micro-adénomes au pourtour des ailes du nez; des tâches erythémateuses discrètes en bandes au-dessus de la racine du nez et des sourcils; des tâches erythémateuses, plus foncées, siègeant en bandes obliques en bas et en dedans, le long de la suture fronto-pariètale. Dans ce dernier territoire, on observe des saillies papuleuses.

. Au décolleté siègent des molluscumes pendulum. Il n'a pas été noté de tâche achromique, ni de peau de chagrin lombaire.

Les ongles striés ne présentent pas de modification manifeste de la matrice unguéale, sauf au pouce de la main gauche.

. Par contre, les orteils sont le siège de multiples tumefactions matricielles des ongles sur les III, IV et V à gauche et le IV à droite.

. La langue présente deux petites tumefactions: par ailleurs, il existe une édentation complète du maxillaire supérieur, les dents de l'articulé inférieur sont dystrophiques et détériorées avec une pyorrhée gingivale sans lésion apparente.

L'examen clinique et radiologique de l'appareil cardio-pulmonaire est normal. La tension artérielle est à 17/11 cm de Hg.; l'electrocardiogramme est normal. Le foie, la rate et les aires ganglionnaires sont normaux.

L'examen radiographique du squelette montre des lésions du crâne, des os longs, du bassin et du rachis:

- Sur le crâne, il existe une importante condensation inhomogène de la voûte et une hyperostose frontale interne. Il n'y a pas de nodules condensants dans le

../.

On observe des calcifications intra-craniennes de topo graphie postérieure, symétriques par rapport au plan sagittal (siègeant à 15mm de celui-ci). L'épiphyse calcifiée est médiane. La base est normale, en particulier la selle turcique.

- Sur le péroné droit, on note une importante periostose ondulante qui élargit le diamètre de l'os. Une trainée de condensation osseuse parcourt l'os sur toute la hauteur de la diaphyse.

Sur le péroné gauche, la periostose ondulante ne s'étend que sur le tiers moyen du fût diaphysaire, on retrouve une trainée de condensation osseuse linéaire oblique en bas et en dehors qui aborde la corticale au milieu de la diaphyse.

Sur les clichés antérieurs, on observait une discrète périostose régulière bordant le peroné. L'évolution sur trois ans s'est faite par l'accroissement en épaisseur et l'ondulation de la périostose.

- Les tibias présentent, eux aussi, une discrète périostose linéaire affectant le tiers moyen. Le fémur droit est normal; à gauche, on remarque la prothèse compartimentaire.

- Sur le bassin, la branche verticale de l'ischion droit est, légèrement, hypertrophique (4mm de diamètre de plus qu'à gauche). Sa trame et sa corticale sont normales.

- La statique rachidienne est normale, ainsi que la forme des vertèbres et l'épaisseur des disques.

Au rachis lombaire, il existe une condensation du pédicule droit de L4 et du coin postéro-supérieur du corps vertèbral. Cette image, dense, mesure 7mm x 15 mm, sa tonalité est homogène, sa limite externe est nette mais sans reaction perifocale. Le corps de L3 a un aspect inhomogène fait de multiples petites zones condensées plus ou moins confluentes.

- Au sacrum, des nodules denses, au nombre de trois, de forme arrondie, parsèment la trame osseuse.

../.

- Aux mains, il existe une périostose engainante des métacarpiens, sans images pseudo-kystiques; les phalanges sont indemnes.

EN RESUME:

Madame RIC... Jeanne a les signes cutanés d'une sclérose tubéreuse de Bourneville que sont les adénomes sébacés de Pringle et les tumeurs periunguéales de Koenen.

L'examen radiographique decèle des lésions osseuses et cérébrales

L'atteinte rachidienne est plus discrète que chez le propositus et les lésions du péroné gauche se sont accentuées en trois ans.

A LA TROISIEME GENERATION:

On trouve six frères et soeurs.

III_1, Monsieur RIC... Maurice, 32 ans, sans descendant direct, souffre depuis dix ans de crises de coliques néphrétiques bilatérales; les calculs sont faits d'oxalate et de phosphate de calcium. Ce patient qui est en excellent état général, se plaint, épisodiquement de douleurs lombaires accompagnées de pollakiurie nocturne.

L'examen de la face montre de multiples adénomes sebacés siègeant préférentiellement dans l es sillons nasogéniens, mais on en trouve aussi sur le front, la racine du nez et le menton. De nombreux molluscum pendulum parsèment le décolleté et le thorax.

Au mollet droit, siège une tache achromique de forme ovalaire, mesurant 10cm sur 5cm, sans liseré de bordure.

L'examen des lombes decèle un fibrome étendu, ferme et rugueux à la palpation.

De nombreux naevus parsèment le corps.

../.

Dans la sertissure unguéale des orteils, sont appendues des tumeurs de Koenen, on en decèle aussi sur le médius droit.

Les poumons et le coeur sont normaux; le foie et la rate non palpables. Les fosses lombaires sont libres et indolores, on ne trouve pas de point ureteral. La palpation thyroidienne ne revèle aucune anomalie. Les aires ganglionnaires sont libres.

Le bilan phosphocalcique est perturbé; la calcémie est à 90 mg/l, la calciurie à 262 mg/24 heures; la phosphorémie est à 28 mg/l et la phosphaturie à 1206 mg/24 heures pour une diurèse de 1,8 litre/24 heures.

La radiologie decèle,sur l'épine iliaque antéro-supérieure droite, une image lacunaire grossièrement ovalaire de 15mm de long dans son grand axe. Elle est bordée par un os légèrement plus condensé. La trabéculation osseuse adjacente n'est pas modifiée.

Sur la partie supérieure du col fémoral, à la jonction de la tête, on remarque une plage de condensation parsemée de petites lacunes de deux à cinq millimètres de diamètre.

La corticale des péronés présente une périostose débutante. L'extrémité inférieure du péroné droit est le siège d'une condensation ovalaire de petite taille (6mm).

Dans la corticale du fût diaphysaire de la première phalange du IVéme doigt de la main gauche, se trouve une petite lacune de 3mm semblable à une géode à l'emporte pièce.

Les clichés du crâne montrent quelques rares opacités nodulaires, peu denses, de taille variable et vraisemblablement de siège intra-cranien. La branche verticale de la mandibule a un aspect un peu fibreux.

<u>En résumé</u>, le patient présente une sclérose tubéreuse de Bourneville typique avec des manifestations osseuses minimes et l'intégrité du squelette rachidien.

../.

III_3, agée de 29 ans, présente des lésions cutanées typiques, mais une étude radiologique n'a pu être effectuée chez cette patiente.

III_6, agée de 22 ans, a fait de nombreuses crises comitiales; elle est porteuse d'anomalies cutanées évoquant une sclerose tubéreuse de Bourneville, mais nous n'avons pu l'examiner.

EN RESUME -

La découverte,fortuite, chez une femme de 53 ans souffrant de rachialgies, d'une ostéose condensante disséminée à tous le squelette axial, a conduit à établir le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville devant l'existence des signes cutanés typiques: adénômes sébacés et tumeurs de Koenen.

L'enquête familiale a permis d'observer les mêmes anomalies chez la Soeur, le Neveu et deux Nièces du propositus. La composante osseuse de la maladie les touche inégalement. Les lésions osseuses rachidiennes ont été trouvées chez le propositus et sa soeur. Cette détermination assez rare de l'affection nous a amené à revoir les diverses manifestations de cette phacomatose; tant neuropsychiques que cutanées, ophtalmologiques que viscérales, et surtout à envisager les différentes atteintes osseuses rencontrées, rachidiennes en particulier, qui sont de découverte récente.

Nous envisagerons, ensuite, les conditions étiologiques et la composante héréditaire de la maladie pour terminer sur des hypothèses étio-pathogéniques.

H I S T O R I Q U E

Pressentie en 1863 par Von RECKLINGHAUSEN (136) qui, le premier décrit des lésions cérébrales chez un sujet porteur d'un rhabdomyome cardiaque, la sclérose tubéreuse fut isolée par BOURNEVILLE (17) en 1880. Ce dernier décrit la maladie chez une fillette de quinze ans, présentant un retard mental et des crises d'épilepsies. Lors de l'autopsie, il découvre des lésions cérébrales et rénales.

De 1880 à 1890, il collige plusieurs cas et note, incidemment, l'existence de lésions cutanées sans les rattacher à la sclérose tubéreuse.

Des descriptions dermatologiques se firent indépendamment des observations neurologiques BALZER et MENETRIER en 1885, PRINGLE en 1890 et HALLOPEAU et LEREDDE en 1895 qui isolèrent les différents types d'adénomes sébacés de la face. PRINGLE le premier reconnut les rapports entre le type d'adénome sébacé congénital qu'il avait isolé et les anomalies cérébrales coexistantes. Il faut attendre 1908 avec VOGT pour voir se regrouper la triade symptomatique: adénomes sébacés, débilité mentale et épilepsie; à laquelle SHERLOCK (1911) donne le nom d'Epiloïda.

La symptomatologie de cette maladie s'enrichit de la description de la phacomatose rétinienne par VAN DER HOEVE (134) en 1920, des calcifications intra-craniennes par MARCUS (1924) et des lésions peri-unguéales par KOENEN en 1932.

Von BOGAERT (14) dans son rapport en 1933, range la sclérose tubéreuse de Bourneville dans le cadre général des dysplasies neuro-ectodermiques congénitales regroupées sous le vocable de phacomatoses(134)qui comprend outre la sclérose tubéreuse, la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN, l'angiomatose de

../.

Von HIPPEL-LINDAU et l'angiomatose encéphalotrigéminée de STURGES WEBER.

Ultérieurement, BERG et VEJLENS (10) en 1938, signalent les premières atteintes pulmonaires. En 1952, DEBRE,R et coll. (35) étudient systématiquement les lésions rénales chez le nourrisson. SCHMITT (116) en 1958 fit une remarquable étude d'ensemble sur les lésions viscérales de la sclérose tubéreuse de Bourneville portant sur 448 observations.

Trois notions sont d'acquisition récente. Tout d'abord la fréquence des taches achromiques et leur interêt diagnostic chez le nourrisson (CHAO) (47); ensuite, les rapports de cette phacomatose avec le syndrôme de WEST du jeune enfant dont elle constitue une des étiologies. La dernière est l'extension des lésions osseuses à tout le squelette. HOLT et DICKERSON (67) ont les premiers fait une étude du syndrome osseux à propos de 43 observations au sujet desquelles ils étudièrent les atteintes du crâne et des extrémités. En 1966, COSTE (30) observe une atteinte rachidienne dans le cadre de cette affection et fait, à cette occasion, une étude des cas de la littérature.

L'année suivante, KOMAR (71) à la suite d'une étude radiographique systématique du rachis lombaire, du sacrum et du pelvis, rapporte une importante série.

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

et FREQUENCE

La sclérose tubereuse de Bourneville est relativement rare, VAILLAND (131) en dénombre moins de 600 cas en 1967. Son recrutement se faisant, en général, dans les asiles ou les hôpitaux psychiatriques; actuellement, le champ d'investigation s'étend du fait de formes frustes qui ne présentent aucune composante neuropsychique.

Pour DOOLITTLE et FERRARO (49) ces patients représentent 0,32% des cas d'épilepsie et pour PENROSE 0,65% des cas d'oligophrénie (99); chiffres que confirment ROSS et DICKERSON (110).

La fréquence dans la population général est diversement estimée.

AUTEURS	REF	ANNEES	FREQUENCE	POPULATION
PENROSE et GUNTHER	(62)	1935	33 10 - 7	Anglaise et Galloise
LAGOS et GOMEZ	(76)	1967	33 10 - 7	Américaine
ZAREMKA	(140)	1968	44 10 - 6	Polonaise
SINGER	(121)	1971	40 10 - 7	Hong - Kong

- ZAREMKA explique sa fréquence 7 fois plus élevée par un recrutement portant sur toutes les formes d'expression de la maladie en tenant compte des formes frustes et monosymptomatiques.

- SINGER, pour sa part, signale que sa fréquence monte à 6.10 -6 s'il tient compte de ces mêmes formes.

Si toutes les races sont atteintes, il semble que ce soit la race caucasienne qui soit le plus touchée (SINGER).

Il n'y a pas d'estimation faire pour la race noire, mais plusieurs cas ont été rapportés (29).

Dans la forme générale de la maladie les deux sexes sont à peu près également atteints. (LAGOS 76).

HEREDITE ET PATHOGENIE

Le caractère héréditaire est assez souvent démontré si l'on considère les formes frustes, parfois sans expression clinique et découvertes par les examens systématiques; et les formes monosymptomatiques. Cependant, les cas sporadiques restent beaucoup plus fréquents comme le montrent les études suivantes.

AUTEURS	REF	NOMBRE TOTAL de CAS	NOMBRE DE CAS FAMILIAUX	% des CAS SPORADIQUES
GUNTHER et PENROSE	(62)	20	6	70
BORBERG	(15)	37	5	86
CRITCHLEY	(31)	20	4	80
ZAREMKA	(140)	40	11	72
NEVIN	(92)	16	4	75
BUNDEY et EVANS	(23)	71	10	86
SINGER	(121)	26	9	65

PENROSE (99) estime que la sclérose tubéreuse de Bourneville est dûe à un gêne qui s'exprime si son allèle est recessif; dans le cas où ce dernier est dominant les porteurs de la tare ne sont pas atteints. Enfin, la pénétrance du gêne est variable, ce qui expliquerait les formes incomplètes.

Pour cet auteur, si E est l'allèle porteur de la tare, R l'allèle normal recessif et D l'allèle normal dominant, le tableau suivant résume les combinaisons possibles.

	GENOTYPES des PARENTS	ATTEINTS	PHENOTYPES % SAINS	SAINS-PORTEURS
Parent	ER X RR	½	½	0
	ER X RD	¼	½	¼
atteint	ER X DD	0	½	½
Parents	ED X RR	½	½	0
	ED X RD	¼	½	¼
sains	ED X DD	0	½	½

Des mutations peuvent expliquer les cas sporadiques. Le taux de mutation est diversement estimé; il varie de 6.10 -6 (43) à 12 x 10 -6 (99) par gêne et par génération. ZAREMKA (140) dans son étude aboutit à un taux semblable et ajoute qu'il n'y a pas de corrélation entre la fréquence des mutations récentes et l'âge des parents des sujets atteints.

PATHOGENIE:

L'hypothèse embryopathique est soulevée par certains. KISSEL (73) considère que la phase de détermination des lésions survient très tôt dans la vie intra-utérine étant donné le caractère diffus et systématisé des lésions rencontrées. Il situe l'action de l'agent teratogène avant la fin du premier mois de la vie embryonnaire. La sclérose tubéreuse de Bourneville serait dûe à la perturbation de la migration et à la différenciation des neuroblastes et des spongioblastes, qui entrainerait une tendance blastomateuse des ébauches gliales. Le cas d'une hypertrophie localisée (57) situe alors le déterminisme de la malformation au moment des ébauches des palettes au niveau du 40éme jour de la vie in utéro.

On peut conclure que le caractère héréditaire est souvent démontré par l'étude soigneuse des formes frustes et monosymptomatiques, cependant les cas sporadiques, expliqués par des muta-

../.

tions à un taux relativement élévé, soulèvent l'hypothèse d'une atteinte ambryopathique de cette neuroectodermatose à tendance blastomateuse. La transmission parait se faire sur un mode autosomique dominant, avec une pénétrance et une expressivité variable dûes à un gêne unique à caractère pléiotropique. (72)

LE SYNDROME CUTANE

Les signes cutanés sont un élément fondamental du tableau clinique ; associés à l'epilepsie et au retard mental, ils constituent la triade pathognomonique de l'affection. Cependant, ils sont inconstants et peuvent manquer dans 50 % des cas au début de la maladie ; inversement, ils peuvent être le seul stigmate de la SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE. Leur date d'apparition est variable ; on trouve des taches achromiques à la naissance ; d'autres lésions n'apparaissent seulement qu'à la puberté. L'évolutivité des lésions est propre à chaque type, aucune ne présente une dégénerescence maligne.

Les adénomes sébacés symétriques de la face ont été les premiers décrits par BALZER et MENETRIER (1885) pour la variété blanche à prédominance sébacée et s'identifieraient au tricho-épithéliome. Le type PRINGLE à prédominance vasculaire et le type HALLOPEAU-LERREDDE qui constitue la variété fibreuse du précédent représentent les adénomes sébacés pathognomoniques de cette dysplasie ecto-mésodermique.

Ce sont de petites tumeurs arrondies, enchassées dans le derme, globuleuses, de la taille d'une tête d'épingle à celle d'un gros pois. Elles sont disposées symétriquement sur la face, en aile de papillon au pourtour du nez, dans les sillons naso-geniens, dans le pli mentonnier et la région médiane du menton. En général, elles ne débordent pas le territoire d'innervation du Trijumeau. La plupart des lésions sont de coloration rouge, riches en formations angiomateuses. Leur consistance est ferme ou élastique, leur surface lisse sans secrétion. Isolées à la périphérie du territoire atteint, elles confluent en se rapprochant des sillons naso-géniens mais en restant indépendantes les unes des autres.

Les adénomes de PRINGLE, rarement présents à la naissance, ap-

../.

paraissent entre 7 et 8 ans ou plus tardivement. Ils persistent indéfiniment, subissant des poussées lors des épisodes de la vie génitale (puberté, grossesse, menstruation) et ne dégénèrent jamais Pour BUNDEY S. (24) ils seraient présents chez tous les malades âgés de 35 ans.

Du point de vue histologique, leur structure est assez polymorphe et peu spécifique. Ces tumeurs sont constituées de vaisseaux hyperplasiés, de glandes sébacées nombreuses et parfois hyperplasiées sans anomalies de structure, de formations pilaires plus ou moins immatures. DUPPERAT (42) a décrit des cellules immatures blastiques au contact desquelles se différencient de véritables fibres musculaires striées. Il semble exister des formes de passage entre ces cellules blastiques et les fibres musculaires striées ; certains éléments uninucléés présentent dans leur cytoplasme des striations transversales réalisant un véritable "rhabdomyoblaste". Ces structures s'apparentent à celles trouvées au niveau des rhabdomyomes cardiaques et rénaux.

Les fibromes péri-inguéaux de KOENEN sont plus rares, on les rencontre dans 15 % des cas environ selon LAGOS (76) et ils apparaissent à l'adolescence. Ces tumeurs siègent aux extrémités, sur la lèvre externe du sillon d'implantation de l'ongle et les replis unguéaux. Leur taille et leur forme est celle d'un grain de blé ; leur implantation se fait par l'un des pôles dans la sertissure de l'ongle. Leur nombre varie : parfois unique, ils se groupent le plus souvent par deux ou trois ; on les rencontre plus fréquemment aux orteils, les ongles dans certains cas sont fortement striés. D'une manière générale, il n'y a pas de corrélation entre l'importance des tumeurs et le squelette sous-jacent qui est intact. Exceptionnellement, les tumeurs peuvent avoir une taille importante, déformant l'extrémité atteinte. Dans ce cas, on peut observer des dystrophies osseuses associées : phalangette en éventail (DUPPERAT) ou rarefaction osseuse (PRINGUET). Du point de vue histologique, les tumeurs de KOENEN sont de véritables angiofibromes (TOURAINE).

../..

Adénomes de PRINGLE et tumeurs de KOENEN sont très spécifiques de la Sclérose de Bourneville.

D'autres lésions se retrouvent dans diverses phacomatoses et notamment la maladie de RECKLINGHAUSEN. Il s'agit de tumeurs fibromateuses comme le molluscum pendulum qui siège en collier au niveau du cou et dans la région dorsale ; de fibromes mollusca étalés, infiltrants, à surface granuleuse légèrement saillante sous la peau, de consistance molle ou élastique : ce sont les "peau de chagrin" qui siègent avec prédilection dans la région lombo-sacrée. On les trouve dans 20 % des cas (LAGOS). A l'histologie, ils consistent en un épaississement du collagène.

Plus rarement, on observe des plaques fibreuses dures au front, sur le dos et dans le cuir chevelu où elles réalisent des plaques d'alopécie : il s'agit de fibromes plans de BARLOW.

D'autres anomalies moins caractéristiques peuvent être relevées. Il en est ainsi des naevi pigmentaires plans, plus ou moins surélevés, lisses ou pileux qui revêtent volontiers l'aspect de "taches café au lait" et siègent au cou et au tronc. De même que pour les taches mélaniques (10 %) et les lipomes.

Les taches achromiques pseudo-vitiligineuses sont considérées comme un des éléments symptomatique de la Sclérose tubéreuse. Ces lésions qui ont été signalées par PRINGLE en 1890 sont à l'heure actuelle considérées avec beaucoup d'intérêt sur le plan diagnostique. En effet, leur présence dès la naissance, permet souvent un diagnostic précoce avant l'apparition d'une autre quelconque lésion cutanée chez un nourrisson qui présente des crises convulsives comme l'a rapporté CHAO (27). Leur fréquence est la plus importante de tous les signes cutanés dans l'enfance : 67 % pour NICKEL et REED (93). En 1968, MOYNAHAN sur 1000 observations colligées, signale que les

../.

taches achromiques si elles existent, sont le signe le plus précoce de la maladie.

FITZPATRICK (1968) a particulièrement étudié ces lésions qui persistent toute la vie. Cependant, PAMPIGLIONE (97) a observé une disparition transitoire des lésions par traitement à l'ACTH chez des enfants présentant un syndrome de WEST. Parfois unique, ces phases achromiques sont le plus souvent multiples ; leur nombre atteignant une centaine parfois. Leur taille varie de la surface d'une lentille à celle d'une aire de vingt centimètres de diamètre. Si elles peuvent siéger sur tout le corps leurs localisations préférentielles se situent au niveau du tronc et des racines des membres. Leur nombre et leur taille croissent avec l'âge. Leur forme, parfois ronde, ovalaire, linéaire est le plus souvent lancéolée à bords légèrement déchiquetés donnant une image en "feuille de sorbier" (FITZPATRICK).

L'achromie n'est pas absolue. Les lésions ont une couleur blanc terne inhomogène, moins pur que celui du vitiligo, sans halo périphérique d'hyperpigmentation ; elles bronzent au soleil. Chez les blonds, ces taches achromiques peuvent passer inaperçues aussi doit-on les rechercher en lumière de WOOD.

Du point de vue histologique, on note :

- un épiderme irrégulièrement papillomateux avec alternance de gros et petits bourgeons interpapillaires.
- le derme est fibrineux en superficie, le tissu conjonctif a perdu son aspect réticulaire.
- la pigmentation est située dans les cellules basales, distribuée en petits foyers prédominent au sommet des papilles dermiques. La dépigmentation n'est jamais totale ; la transition avec la peau saine est faite de façon insensible.
- les cellules claires de MASSON sont en nombre normal.

Il importe de faire le diagnostic différentiel avec le vitiligo qui apparait plus tard, ne présente pas d'aire de pigmenta-

../.

tion. Le naevus anémique où la triade de LEWIS est absente à la pointe mousse et le naevus achromique.

Les atteintes des muqueuses sont observées dans 10 % des cas (TOURAINE). Elles consistent en de petites tuméfactions, soit sessiles, soit pédiculées, siégeant sur les gencives, le voile et la face interne des joues. Ailleurs, on peut observer une hyperplasie gingivale diffuse en bordure du collet dentaire. Une macroglossie peut être notée (DUPPERAT) ; de même qu'une hypertrophie des papilles linguales et des papillomes de la langue et des lèvres.

Les propositus , II 2, III 1, présentent des adénomes sébacés et des tumeurs péri-unguéales de KOENEN ; seul II2 a une atteinte des muqueuses gingivales. On ne trouve qu'une tache achromique et une "peau de chagrin" que chez III1. Aucun des patients n'a de dystrophie osseuse en regard des tumeurs péri-unguéales.

LES TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES

Ils dominent habituellement le tableau clinique et associent, le plus souvent, une oligophrenie et une comitialité qui peut se manifester sur tous les modes.

Les troubles mentaux et le retard intellectuel sont fréquents mais l'importance variable.

La plupart des auteurs signalent que les fonctions intellectuelles sont conservées dans 40% des cas et mentionnent même des exemples chez lesquels celles-ci sont supérieures à la normale: EY (47), BERG ( ). Le retard psychique s'installe en général dans la première enfance (vers 5,6 ans). Cependant, on peut trouver des retards psychomoteurs chez le nourrisson. Il s'accentue, en général, avec l'âge pouvant revêtir alors tous les degrés de l'arrièration mentale. On peut observer ce phénomène chez un adolescent débile qui devient, franchement, arriéré profond après un long séjour asilaire où étaient recrûtésla plupart des malades. Actuellement, ce tableau doit être modifié car le mode de recrûtement est plus varié depuis que l'on connait mieux les atteintes pluri-focales de la maladie.

Ailleurs, l'atteinte intellectuelle ne se traduit que par des troubles caractériels que l'on trouve volontiers chez les épileptiques et qui consistent en une instabilité d'humeur, une impulsivité pathologique et une insociabilité.

Les sujets de nos trois observations ne présentent aucune altération de leur psychisme et de leurs fonctions intellectuelles.

LAGOS dans une série récente de 71 cas signale un retard intellectuel dans 62% des cas et 38% des patients ont par contre un quotient intellectuel normal. Parmi ces derniers, 18 ont eu des crises comitiales, 4 des electro-encéphalogrammes perturbés de façon diffuse, 5 présentaient la triade: adénômes sébacés, phacômes, calcifications intra-craniennes et 5 l'association adénômes sébacés - calcifications intra-craniennes ou phacômes.

Les malades présentant les troubles mentaux les plus accentué

../.

sont les plus exposés à une mort précoce, du fait de leur état ou d'une affection intercurrente : 90 % de ces sujets meurent avant trente ans (VAILLAND).

L'EPILEPSIE est quasi-constante (de 80 à 90 %) pouvant constituer longtemps le seul signe de la maladie. Les crises comitiales sont d'apparition plus ou moins précoce ; on les observe dans les premières heures mais plus généralement dans les deux ou trois premières années de la vie, plus rarement après la première décade.

Leur fréquence croit en général avec le temps, mais il existe des rémissions prolongées de plusieurs années. Le plus souvent, il s'agit de crises comitiales généralisées typiques, cependant on a décrit des absences qui peuvent être une forme de début, des crises Bravais-Jacksoniennes et des épilepsies psychiques sous forme d'accès confusionnels.

Chez le nourrisson et l'enfant, les crises convulsives se manifestent souvent par des spasmes en flexion et à l'E.E.G. par une hypsarythmie (bouffée d'ondes-pointes) réalisant le syndrome de WEST dont la Sclérose Tubéreuse de Bourneville est une des étiologies. Cette étiologie doit être fortement suspectée si le syndrome de WEST est associé à des taches achromiques en feuilles de sorbier.

Les signes neurologiques objectifs manquent habituellement mais on a signalé dans quelques cas des hémiplégies post comitiales, des syndromes cérébelleux, des choréo-athétoses et des phénomènes de paraplégie spasmodique.

L'electroencéphalogramme est généralement perturbé (87 % des cas) sans caractères spécifiques des tracés. Il peut être le seul témoin d'une lésion encéphalique latente ; et sa perturbation ne s'accompagne pas nécessairement d'une atteinte des fonctions intellectuelles.

Les radiographies du crâne mettent souvent en évidence des

../.

calcifications intra-craniennes (50 à 60 % des cas) soit superficielles, soit profondes juxta-ventriculaires. Elles correspondent à des foyers tubéreux cérébraux imprégnés de chaux. Les calcifications profondes peuvent entraver des perturbations de l'hydraulique ventriculaire en raison de leur siège et de leur volume. Il est souvent nécessaire d'effectuer des tomographies et une ventriculographie pour préciser leur topographie et leur volume.

Les coupes histologiques corticales montrent des altérations caractéristiques. A l'oeil nu, on peut voir des hétérotopies qui sont des ilôts de substance grise dans la substance blanche sous corticale, elles traduisent la présence de cellules ganglionnaires isolées. Les nodules corticaux se traduisent par une prolifération gliale qui remplace les cellules nobles, elle est constituée de cellules géantes qui sont considérées par certains comme étant des cellules pyramidales pathologiques, et par d'autres comme des cellules issues de spongioblastes. Les nodules ventriculaires sont comparables à ceux du cortex.

Les formes neurologiques avec tumeurs cérébrales sont relativement fréquentes. Elles surviennent à tout âge, leur tableau clinique est celui de toutes les tumeurs cérébrales. Leur siège peut entrainer un retentissement sur l'hydraulique ventriculaire; leur extension peut être à l'origine de cecité.

A l'autopsie, elles se revèlent bien limitées, à l'histologie, elles se composent de nombreux spongioblastes ou astrocytes.

Notre propositus a subi, il y a 28 ans, une intervention neuro-chirurgicale pour tumeur cérébrale ayant des rapports étroits avec le chiasma optique qui a dû être sectionné pour en permettre l'exèrèse. La radiothérapie post-chirurgicale a dû être faite sur des présomptions de malignité.

L'évolution, très longue, sans métastases, de cette tumeur, incite à penser que sa nature était bénigne et que, peut-être, elle était la première manifestation de la maladie. Par ailleurs, on trouve un épaississement de la voute (II_1), une condensation inhomogène de la voute (II_2), des calcifications intra-craniennes (II_2) et(III_1).

../..

Le phacome décrit pour la première fois par VAN DER HOEVE en 1921 est souvent méconnu. Cependant, il peut être la seule manifestation des formes frustes de la maladie, et réalise alors la phacomatose rétinianne isolée décrite par l'auteur hollandais. Cette forme présente un grand intérêt pour les études génétiques familiales.

Sa fréquence ne cesse de croitre du fait de sa recherche qui se systématise : 8,5 % (VAAS 1940) ; 13 % (BORBEG 1951) ; 20 % (SCHWAB 1956) ; 30 % (STREIFF 1961) ; 55 % (LAGOS 1968). Dans sa série de 159 cas, STREIFF a trouvé la lésion chez57 enfants de moins de 15 ans. Pour sa part, SCHWAB pense que 30 % des manifestations oculaires sont tardives.

La lésion caractéristique décrite par VAN DER HOEVE sous le nom de phacome recouvre deux variétés de lésion rétinienne : les tumeurs et les plaques rétiniennes.

- Les tumeurs rétiniennes (63) se localisent avec prédilection au pôle postérieur près de la papille, parfois près de sa périphérie. Unique ou multiples, elles sont plus ou moins saillantes, avec une surface parfois bosselée ou mauriforme. Leur couleur va du jaune au blanc grisâtre ; elles sont souvent brillantes. Elles recouvrent toujours les vaisseaux rétiniens. Elles augmentent en volume et en nombre et peuvent subir une dégénerescence kystique ou saigner, se vider, s'affaisser puis se détacher de la rétine et flotter alors dans le vitrée.

L'histologie révèle qu'il s'agit d'une prolifération conjonctive rappelant le glioblastome ; on y découvre des cellules embryonnaires et des astrocytes.

- Les plaques rétiniennes (63), uniques ou multiples, de taille variable d'un blanc jaunâtre ou grises, siègent toujours en avant des vaisseaux rétiniens. Elles sont avasculaires et à peine proéminantes ; parfois on les absorbe sous forme de voile blanchâtre strié partant de la papille et recouvrant alors les vaisseaux. Leur bilatéralité est fréquente avec toutes les combinaisons possibles.

.../..

En association avec ces lésions, on observe diverses anomalies ou malformations oculaires telles que : microphtalmie, colobomes de la choroïde et de l'iris, pigmentation anormale de l'iris, rétinite proliférante ou pigmentaire, cataracte ou encore des verrucosités hyalines de la papille (100).

LES LOCALISATIONS RENALES

En 1880, dans son observation primeps BOURNEVILLE constate des anomalies rénales à l'autopsie d'un idiot, qui avait présenté durant sa vie des crises d'épilepsie. Dans le cadre des atteintes viscérales, ces localisations se situent au premier rang.

Leur fréquence est diversement appréciée par les auteurs car elle varie selon que l'on observe les manifestations cliniques, radiologiques ou nécropsiques. Cette fréquence s'accentue avec l'âge. Chez le nourrisson, il est pratiquement impossible de faire le diagnostic clinique et radiologique (sauf pour les malformations) comme le rapportent DEBRE R. et coll. dans une série de 44 cas. Par contre, chez l'adulte GOLDI H. (55) trouve 8 atteintes sur 9 vérifications de malades atteints de sclérose tubereuse de Bourneville.

Le tableau ci-après pourra nous faire confronter les diverses donnés.

Auteurs et Années	Nbre de Cas	Manifestations rénales et urinaires	% de fréquence	Observ.
Ross-Dickerson 1943	17	9	53	Diagn. U.I.V.
Debre et coll. 1952	44	14	31	Enf.-3 autopsie
Reed 1962	120	24	20	Diagn. U.I.V.
Schmitt et Rissel 1963	448	187	42	
Zaremka 1967	40	5	13	Diagn. U.I.V.
Green 1968	13	4	31	Diagn. U.I.V.

.../..

La fréquence générale des atteintes rénales semble se situer entre 40 et 50 %, comme le fait ressortir le travail de SCHMITT (116). Elle monte jusqu'à 80 % pour les vérifications anatomiques, et la découverte est faite par l'urographie dans 30 % des cas. Nous n'avons pas trouvé d'étude artériographique, qui, certainement, augmenterait ce chiffre. Parmi les études radiologiques, le tableau suivant situe le pourcentage des différentes lésions.

	GOLGI H. (1961)	ROSS DICKENSON (1943)
Nombre d'urographies	47	17
Image normale	26	8
Dilatation du bassinet	28 %	34 %
Double uretère isolé		52 %
tumeurs rénales	21 %	12 %

Les circonstances de découverte sont extrèmement variables. Il peut s'agir d'une protéinurie, d'une azotémie dépistée lors d'un examen systématique ou d'une hématurie microscopique ou plus rarement massive (52), enfin, d'une pyurie. Ailleurs, c'est à la palpation des fosses lombaires devant un syndrome douloureux abdominal ou lombaire, que l'on découvre une masse souvent polylobée, et parfois bilatérale. Enfin, dans quelques cas (90, 106 111), un syndrome abdominal aigu révèle un hématome périrénal traduisant l'hémorragie d'une tumeur rénale. La découverte à l'occasion d'une insuffisance rénale aiguë (89) ou subaiguë parait exceptionnelle.
En fait, dans la majorité des cas, les anomalies sont découverte lors d'une urographie intra-veineuse. Les diverses malformations observées sont des malformations de l'arbre urinaire, des tumeurs ou l'association des deux.

Par ordre de ~~malformations~~ fréquence décroissante, les malformations sont : des reins doubles, un uretère double isolé, un rein en fer à cheval, une agénésie rénale ou urétérale.
Les tumeurs sont, en général, multiples et bilatérales. Leur taille, selon

.../..

LABRUNE (75) varie de 2 à 20 cm et croit au cours de l'évolution. Dans le cas où il existe une tumeur unique, elle est souvent de grande taille. Elles siègent le plus souvent dans la corticale ; elles adhérent à la capsule et sont enclavées dans le cortex. On les rencontre plus fréquemment aux pôles inférieurs.

Ces tumeurs se présentent sous trois formes : - les fibromyolipomes
- l'hypernéphrome vrai
- les kystes

Ces derniers, isolés ou associés à d'autres tumeurs, siègent à la surface ou à l'intérieur du parenchyme. Ils sont séreux et lenticulaires (ABOULKER).

- Les fibromyolipomes : sont des tumeurs parmi les plus fréquentes. Leur histologie associe ; un tissu fibroblastique composé de cellules éosinophiles groupées en faisceaux plexiformes, desplaques d'adipocytes, des fibres musculaires lisses et souvent une prolifération vasculaire venant compliquer l'architecture des ~~chiffons~~ tissus. Suivant la prédominance des composants tissulaires, on parle d'angiolipome, de myolipome, d'angiomyolipome. Il s'agit d'hémartomes bénins au sens classique du terme (CIVATTE J.). Ces tumeurs ne dégénèrent pas, l'ablation du rein n'est pas souhaitable du point de vue thérapeutique (RECORDIER A.M.). Les fibromyolipomes semblent se rencontrer dans d'autres affections que la Sclérose tubéreuse de Bourneville. EMETT évalue à 50 % la proportion des hémartoses associées à cette phacomatose, par contre, FARROW pense que ce taux est de 100 %. Il considère que cette tumeur est dans ce cas, la manifestation unique de la maladie et que l'on rencontre d'autres stigmates de l'affection chez les descendants directs. Cet auteur, sur 32 hémartomes, dénombre 11 Scléroses tubéreuses, dont c'est le seul signe et retrouve deux atteintes typiques chez les descendants directs.

- Les Hypernéphromes, qui sont des tumeurs malignes d'allure épithéliales se rencontrent aussi dans la maladie de Recklinghaussen. Elles sont faites de travées anastomatiques et de grandes cellules à cytoplasme éosinophile.

.../..

On a décrit des formes de passage entre les hémartomes et les hypernéphromes vrais (ABOULKER). Les différents types de tumeurs rencontrés ont reçu une dénomination suivant le prédominance d'une structure à l'examen histologique. On décrit des leiomyosarcomes, des angiofibrosarcomes et des sarcomes fibroblastiques. Ces tumeurs possèdent un potentiel évolutif certain pouvant se manifester par une dégérescence in situ, ou par un envahissement loco-régionales aux veines rénales. Une telle évolution locorégionale semble rare puisque REED (105) sur 120 cas de sclérose tubureuse n'en rapporte qu'un seul. VIAMONTE, pour sa part, en souligne trois cas.

MIROUZE a rapporté l'observation exceptionnelle d'une tumeur à type d'épithélioma papillaire. ROUSSELET et TCHERDAKOFF (111) ont découvert un cas de polykystose rénale, affection que l'on retrouve assez fréquemment dans le cadre d'une maladie de RECKLINGHAUSSEN et dans l'angiomatose de VON HIPPEL LINDAU.

En pratique, il faut s'attacher à faire le diagnostic différentiel entre ces diverses lésions, dont le pronostic est différent. Les examens de contraste, urographie et artériographie permattent de le faire.
L'urographie intra-veineuse permet seulement de préciser la fréquence des localisations aux pôles inférieurs et une éventuelle distorsion des calices.
C'est l'artériographie sélective qui permet de faire le diagnostic différentiel.

- Les kystes ne sont pas vascularisés ; les vaisseaux les contournent et ne les pémètrent pas.

- Les tumeurs malignes entrainent une désorientation des vaisseaux avec une vascularisation irrégulière, tortueuse, avec des plaques de produit de contraste persistant sur les clichés successifs et en général un retour veineux précoce.

- Les hamartomes bénins donnent aussi une image de néovascularisation et de désorientation des vaisseaux. Mais il existe, dans ce cas, des anévrysmes artériels paraissant en continuité avec les artères lobulaires. Les plaques de liquide pouvant persister dans les anévrysmes, on observe alors une image en grappe de raisin (VIAMONTE). Il n'y a pas de retour veineux précoce.

.../...

La fréquence de ces atteintes rénales doit faire explorer systématiquement la fonction rénale de ces patients, en répétant, à intervalles réguliers, les examens à cause de l'évolutivite de ces lésions. Les indications chirurgicales doivent rester exceptionnelles du fait de la bilatéralité des lèsions; en cas d'intervention, il faut être conservateur, la nephrectomie est à éviter (RECORDIER).

L'examen histologique étant complexe, il faut prevenir l'Anatomo-pathologiste du cadre dans lequel survient cette tumeur; les diagnostics de sarcôme étant souvent portés par excès.

Enfin, la ponction-biopsie rénale n'est pas souhaitable, du fait de la tendance volontiers hémorragique des tumeurs rénales (CHARLOT-CHARLES) (28) qui peut obliger à faire une héphrectomie d'hémostase. Le pronostic de l'atteinte rénale est fonction de la bilatéralité des lésions et de leur tendance hémorragique.

Dans le cas de notre propositus, l'association d'une atteinte rénale modérée biologique et de la modification du contour du pôle inférieur du rein gauche sans lésions caractéristiques à l'artériographie devra faire répéter les bilans.

LES LESIONS PULMONAIRES

Les anomalies pulmonaires ont été signalées pour la première fois par BOHM qui découvrit à l'autopsie d'une malade décédée de Sclérose Tubéreuse de Bourneville des cavités kystiques pulmonaires. Il faut attendre BERG et VESLENS (10) en 1938 pour trouver la première description des manifestations respiratoires.

La fréquence de ces localisations semble assez rare puisque SCHMITT (116) sur 448 cas ne la retrouve que 40 fois, soit 8 %. L'influence du sexe parait prépondérante puisque HARRIS (64) en 1969 sur 29 cas d'atteinte pulmonaire trouve 27 femmes, proportion écrasante quand on sait que l'incidence générale de la Maladie est équivalente dans les deux sexes.

D'après cet auteur, les troubles fonctionnels surviennent à l'âge adulte (34 ans en moyenne). La dyspnée est le symptôme le plus fréquent ; le plus souvent banale, elle réalise parfois une polypnée d'effort progressive, plus rarement une dyspnée asthmatiforme. Les autres signes révélateurs sont plus rares ; il s'agit d'une toux sèche isolée, d'hémoptysies récidivantes (dans 3 cas) ou d'accidents de surinfection. La survenue d'un pneumothorax intervient dans un quart des cas. Ces pneumothorax sont spontanés, volontiers récidivants, souvent bilatéraux soit d'emblée, soit à la seconde ou à la troisième récidive réalisant des accidents dramatiques. Ces récidives peuvent être très rapprochés (une dizaine de jours). Plus récemment BROUGHTON (19) a signalé la possibilité de la survenue d'un épanchement sérohématique.

Les signes radiologiques semblent évoluer en deux temps. Tout d'abord apparaissent des images réticulo-nodulaires réparties dans les deux champs surtout aux bases, mais qui peuvent être localisées à un lobe. Puis s'individualisent des images finement cerclées, polycycliques, anastomatiques réalisant ce qu'on appelle "le poumon en rayon de Miel". En fait, tous les intermédiaires ont été décrits entre ces deux stades.

SAMUELSEN (115) a rapporté quelques cas avec des opacités miliaires semblables à une miliaire tuberculeuse. Enfin toutes ces images peuvent être modifiées par des zones de densification ou des formations kystiques volumineuses de type bulbeux RECORDIER (104).

La cinétique diaphragmatique est diminuée et on note souvent un défaut d'obscurcissement expiratoire (ROUJEAU et MOREL (109)). Enfin il existe des formes radiologiques sans expression clinique GREEN (59).

L'histologie révèle de très petits kystes dont la plupart n'ont pas de revêtement épithélial et dont les parois consistent en un tissu conjonctif contenant des cellules semblables aux cellules musculaires lisses. Celles-ci sont groupées en bottes ou en faisceaux donnant un aspect tumoral. Plus rarement, on a décrit des néoformations angiofibromateuses et angiomateuses diffuses, et des microkystes : DAWSON (34). La vascularisation est anormalement importante. Les capillaires dilatés avec leurs parois marquées par une sclérose hyaline réalisent des plages fibro-angiomateuses. Les cloisons alvéolaires irrégulières sont épaissies par la dilatation des capillaires, une hyperplasie du système réticulinique et des fibres élastiques avec en certains points des fibres musculaires lisses qui réalisent des images de petit léiomyome. Ailleurs, on trouve des nodules faits d'acini collabés, dans lesquels on observe une augmentation des fibres de collagène et une diminution des fibres élastiques.

Sur le plan fonctionnel, ROUJEAU et MOREL on noté une diminution de la capacité vitale, une obstruction fixe (non spasmodique) à la fois des vaisseaux pulmonaires et des voies aériennes, avec une hyperinflation marquée et une inégalité de la ventilation-perfusion qui entrainent une hypoxémie au repos. La capacité de diffusion est légèrement diminuée ou normale.

EVOLUTION :

Sur le plan clinique, elle se fait vers l'insuffisance respiratoire et le coeur pulmonaire chronique, avec souvent l'apparition

../.

d'une cyanose avec hippocratisme digital (DECROIX). WAGNER et SCHAAF ont décrit en 1962, une forme avec ostéopathie hypertrophiante pneumique typique. BERG et VEJLENS ont mesuré une baisse de la capacité vitale de 45 % en deux ans, chez l'une de leur malade. Il faut insister sur la très grande fréquence des formes mortelles par pneumothorax récidivants bilatéraux (50 % des patients) dans la série de HARRIS.

AU TOTAL :

Il faut souligner les particularités de cette localisation de la maladie qui survient presque exclusivement chez les femmes entre 20 et 40 ans. Ces patientes ont en général plusieurs autres atteintes : rénales et osseuses le plus souvent. Les deux tiers n'ont jamais eu d'épisodes comitiaux et ne présentent pas de retard intellectuel. Ce qui fait supposer à DAWSON, que ces malades sont touchées par une forme légère de la SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE, ce qui leur permet de vivre plus longtemps mais d'extérioriser ces manifestations pulmonaires. Cependant cette atteinte est sévère, l'espérance de vie n'étant en moyenne que de 4 ans après son installation.

Les sujets de nos trois observations ne se plaignent d'aucun signe fonctionnel et ont une radiographie pulmonaire normale. Notre propositus (53 ans) a subi des épreuves fonctionnelles respiratoires qui ont confirmé l'absence d'atteinte pulmonaire.

LES LOCALISATIONS CARDIAQUES

Elles viennent en second rang des localisations viscérales après les atteintes rénales. Elles sont surtout représentées par une tumeur particulière, le rhabdomyome cardiaque (23 % des formes viscérales : SCHMITT J. 1959 (116). Ces tumeurs sont surtout observées chez l'enfant, car elles entrainent généralement la mort dans la première décade de la vie. Cependant, quelques cas sont tolérés plus longtemps.

Sur le plan clinique, cette atteinte se traduit par des troubles du rythme entrainant des syncopes. Dans un délai plus ou moins rapide (souvent inférieur à 10 ans), l'évolution se fait vers l'insuffisance cardiaque mortelle, soit en raison des troubles du rythme ou d'une obstruction secondaire du ventricule gauche.

Du point de vue histologique, ces rhabdomyomes sont habituellement multiples, localisés sur les parois ventriculaires (ventricule gauche le plus souvent). Ces tumeurs se présentent sous l'aspect de nodules grisâtres siegeant en plein myocarde, leur taille varie d'un grain de mil à celle d'une noix. Elles paraissent développées aux dépens des cellules de PURKINJE dont l'origine embryologique est considérée jusqu'ici comme mésodermique : TROUILLAS (128). Les rhabdomyomes sont considérés comme des dysembryoplasies, on ne leur connait pas d'évolution métastatique.

Il faut signaler aussi l'évolution vers le coeur pulmonaire chronique de la fibrose pulmonaire avec trouble de la diffusion alvéolo-capillaire que l'on rencontre dans cette phacomatose. Cette évolution une fois apparue est progressive et difficilement réductible.

En 1969, COSNETT (29) a signalé 3 cas de troubles du rythme sans insuffisance cardiaque ; deux de ses patients avaient plus de 20 ans. Il pense comme TAYLOR (125) que ces troubles sont dus à des foyers ectopiques soit atrial, soit ventriculaire et aux défauts de conduction

../.

ventriculaire. La variété des cas rapportés tiendrait à la non diffusion de l'electrocardiogramme systématique dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville dans les hôpitaux psychiatriques.

Diverses malformations cardiaques et vasculaires sont associées aux rhabdomyomes dans 3% des cas.

Il s'agit, d'une part, de malformations cardiaques telles la persistance du trou botal ou une communication interventriculaire; d'autre part, de malformations vasculaires comme la transposition des gros vaisseaux, l'anévrysme de l'aorte (53) ou la sténose de l'artère pulmonaire ou de l'aorte (12).

LES MANIFESTATIONS OSSEUSES

Le syndrome osseux est en général discret. Les manifestations cliniques sont exceptionnelles et la plupart du temps la découverte des lésions est faite lors de radiographie du squelette demandées à titre systématique. Cependant on a signalé dans le cadre de cette phacomatose des bosselures craniennes (22), une hypertrophie localisée d'un orteil (41) et une macrodactylie (57).

Les lésions osseuses de la sclérose tubéreuse sont rarement observées chez le sujet jeune. Cependant quelques rares observations intéressent le nourrisson (77, 91). La fréquence de l'atteinte osseuse à l'intérieur de la maladie est estimée à 30 % des cas ; les sujets atteints ont dans 80 % des observations dépassé la première décade (105). Les auteurs français (42, 61) considèrent ce pourcentage comme excessif, alors que HOLT et DICKERSON (67) lors d'une étude systématique trouvent sur 43 cas :

- 50 % de calcifications intracraniennes
- 40 % d'atteinte de la voûte cranienne
- 66 % de modification des extrémités.

L'étude qui va suivre, montre la diffusion des stigmates de la maladie à tout le squelette. BERLAND (1953) estime que la fréquence de l'atteinte osseuse est sous-estimée en France du fait que l'on ne radiographie pas systématiquement tous les sujets.

Il faut remarquer que l'on n'a jamais rapporté d'exemple de transfromations malignes pour une quelconque des lésions osseuses.

LES LOCALISATIONS CRANIENNES

En 1924, MARCUS rapporte la première observation dans laquelle il décrit des calcifications intracraniennes. Il faudra attendre une dizaine d'années DALSGAARD NIELSEN (1935) puis KWEIM (1937) pour trouver la description de cette atteinte cranienne.

L'atteinte cranienne est fréquente, mais il faut distinguer les aspects différents que sont les calcifications cérébrales et l'atteinte osseuse proprement dite.

HOLT (1952) a fait le premier une étude sur 43 cas dans sa série : 50 % des malades avaient des calcifications cérébrales et 40 % une anomalie de la voûte cranienne.

- Les calcifications cérébrales sont superficielles ou profondes. Les calcifications superficielles se présentent comme des opacités homogènes de petites tailles de 5 à 10 mm de diamètre en moyenne à contour grossièrement arrondi. Elles peuvent être isolées ou confluentes et donner alors un aspect floconneux. Ces calcifications sont considérées comme étant des nodules tubéreux imprégnés d'une surcharge calcique, siégeant sur le cortex et ce sont elles qui peuvent donner l'impression d'une atteinte de la voûte.

Les calcifications profondes, situées autour du troisième ventricule et des ventricules latéraux sont en général multiples, denses et homogènes. Elles correspondent aux nodules tubéreux qui se trouvent sous le revêtement épendymaire. Elles réalisent de curieux nuages en "chapelets" ou en "bouquets". Lorsqu'elles sont bilatérales on peut les confondre avec la calcification des plexus choroïdes. Une calcification unique, dense, bien limitée, et de taille variable de siège juxta-ventriculaire correspond à une tumeur unique implantée sur l'une des parois ventriculaires (88).

- L'atteinte des os du crâne peut avoir des aspects divers. Sur la voûe, l'image la plus banale est un épaississement diffus ou localisé intéressant surtout la région paréto-occipitale (66, 112). On note alors une densification exagérée et irrégulière de la voûte faite d'opacités craniennes punctiformes ou plus étendues, assez denses, espacées, de tailles

.../...

sensiblement égales, parfois elles sont plus ou moins confluentes et réalisent alors un aspect pseudo-pagétique (103, 112).

ROSS et DICKERSON (110) ont observé des réactions osseuses en regard des nodules tubéreux corticaux réalisant une image d'hyperostose de la table interne. Cette hyperostose peut atteindre la corticule interne et aboutir dans quelques cas à des bosselures palpables (22). Dans la plupart des cas, elle intéresse la table interne et progresse vers le diploé, respectant la face endocranienne. Ceci a été vérifié anatomiquement par BORREMANS, DICKMANS et VAN BOGAERT (16) qui ont observé une surface osseuse endocranienne parfaitement lisse.

L'histologie montre que ces lésions sont la traduction de plaques scléreuses siégeant dans la voûte (67).

D'autres anomalies ont été signalées telles que des zones de raréfaction osseuse (116) ; une véritable ostéopétrose de la voûte (02). PECKER (98) a signalé que l'on pouvait trouver un certain degré de platybasie souvent associé à une densification de la base.

Dans quelques cas, seules la ventriculographie et les tomographies permettent de distinguer les altérations du plan osseux des nodules tubéreux cérébraux calcifiés plus fréquents et souvent associés.

Il importe de distinguer cette ostéose condensante de la voûte cranienne de la Maladie de PAGET qui épaissit la voûte et donne une densification ouatée, de la dysplasie fibreuse des os à localisation frontale ou pariétale qui produit une lésion compacte et de l'hyperostose frontale interne. Enfin il faudra éliminer les métastases osseuses condensantes , la syphilis tertiaire et les exceptionnelles formes densifiantes de la sarcoïdose.

Nos patients présentent un épaississement généralisé de la voûte (II_1), une condensation inhomogène de celle-ci pour II_2 et des calcifications intracraniennes II_2 et III_1.

ATTEINTES OSSEUSES DU GRIL COSTAL DE LA CEINTURE SCAPULAIRE ET DES MAXILLAIRES

L'atteinte des cotes est rare, le plus souvent associée à une localisation au rachis, au crane ou aux extrémités. NATHANSON (91) a rapporté un cas où les lésions sont apparues dès le sixième mois sur une cote (7e droite) et se sont étendues aux 10, 11, 12 à gauche. Les images réalisées se traduisent en général par une hypertrophie osseuse transversale atteignant l'os sur toute sa longueur ou sur une portion plus ou moins grande (91). Ailleurs on note un épaississement de la corticale qui est irrégulière et ondulée comme au niveau des fûts diaphysaires. Parfois cette dernière image s'apparente à celle trouvée dans la coarctation de l'aorte. Du point de vue histologique l'os est subnormal, la moelle osseuse active et normale ; l'os est doublé par un périoste épaissi sous lequel la corticale est hyper-plastique (95). La structure osseuse modifiée ne fragilise pas les cotes atteintes. Aucun auteur n'a signalé de raréfaction ou de lyse osseuse.

LE STERNUM peut présenter des zones de densification qui peuvent siéger en n'importe quel point du plastron sternal.

La clavicule peut être déformée en massue à l'une de ses extrémités comme l'a rapporté ROUSSEAU (108).

KOMAR pour sa part a publié la première observation avec atteinte de l'omoplate chez un homme de 41 ans, lésion qui se traduisait par une large condensation ostéoblastique surtout nette au niveau de l'acromion. Il faut signaler que ces deux derniers cas sont uniques.

LES MAXILLAIRES comme la voûte cranienne peuvent être parsemés de zones de densification sous forme de nodules. D'une manière générale le maxillaire inférieur est le plus souvent touché, surtout près de l'articulation temporo-maxillaire. WEDGWOOD (138) a rapporté le cas d'une atteinte des deux maxillaires droits avec d'importantes modifications de la structure portant sur les tissus mous et les os.
L'histologie a mis en évidence une dysplasie ostéofibrineuse, faisant discuter de l'association avec une dysplasie fibreuse des os. La localisation maxillaire est infiniment moins fréquente que l'atteinte cranienne.

Nos malades II_1 et III_1 présentent respectivement un remaniement pagétoïde et un aspect fibreux de la branche ascendante du maxilaire inférieur. Nous n'avons pas noté d'atteinte osseuse scapulaire et thoracique.

LES MEMBRES

SUTTON et LIVERSEDGE (124) en 1951 ont décrit les premiers la présence de petits nodules de périostose sur le fût diaphysaire du tibia associés à une endostose irrégulière. Cette image de périostose ondulante est semblable à celle retrouvée aux extrémités, elle siège uniquement sur la diaphyse.

L'atteinte est souvent symétrique ; la diaphyse étant partiellement ou entièrement atteinte. Les os le plus souvent touchés sont le radius, le cubitus, le tibia et le péroné. L'humérus et le fémur (94 ;112) sont exceptionnelement atteints ne donnant pas une image aussi caractéristique mais simplement un épaississement de la corticale diaphysaire et une accentuation de la trame osseuse.

BEUREY (12), a décrit des aires de condensations réalisant des images d'ostéosclérose. Cet auteur signale d'autre part des images pseudo-kystiques sur les épiphyses des os longs, RAVAULT (103) a rapporté des images lacunaires, arrondies ou ovalaires sur les diaphyses ; il les compare à des microgéodes de la Maladie de KAHLER. Il n'y a jamais de remaniement fibrillaire de la trame (108).

KAMMERER (70) en 1971, après une enquête familiale de consanguins décrit les stigmates osseux initiaux de la maladie qui pour lui sont les plus caractéristiques ; ils consistent en une apparition en lamelles et en protubérance (semblables à des ostéophytes) aux diaphyses des os longs. Il insiste sur la valeur de ces signes précoces pour l'établissement du diagnostic radiologique.

En résumé, l'image la plus caractéristique des membres est une périostose ondulante qui siège préférentiellement sur le péroné ; on peut trouver des images pseudo-kystiques (12, 103, 112) dans de rares cas sur les épiphyses, les autres remaniements sont plus exceptionnels.

LES EXTREMITES

Pour HOLT et DICKERSON (67) les os des extrémités sont le plus fréquemment atteints, ils regroupent à eux seuls 66 % des localisations osseuses ; pour leur part DUPPERAT (42) et GRUPPER (61) signalent une fréquence de 30 %. Les mains et les pieds sont également intéressés, de même que tous les segments les constituant : carpe, tarse, métatarsien et phalanges.

Les lésions kystiques ou pseudo-kystiques sont les plus caractéristiques, elles siègent préférentiellement sur les phalanges, apparaissent dans l'enfance et croissent en nombre et en taille avec l'âge, GRUPPER (61) signale un cas où les signes osseux sont apparus 20 ans après le début de la maladie (4 ans - 24 ans).

On les trouve volontiers à la périphérie de l'os, sous le périoste qui certaines fois est soufflé, éburné ou ailleurs épaissi, condensé (67). Ces pseudo-kystes réalisent des lacunes de la compacte parfois limitées par une condensation osseuse fine comme si ce désordre résultait d'un remodelage progressif de la trabéculation. En effet, l'examen histologique montre que ce sont des pseudo-kystes et non des kystes vrais car ils sont dus au remplacement de la trame osseuse par des îlots de tissus fibreux aspécifiques qui refoule le tissu osseux à la périphérie.

On peut voir ces lésions sur les métacarpiens, les métatarsiens et les ephiphyses des os longs (103).

Les autres lésions sont beaucoup plus rares, il peut s'agir d'un épaississement irrégulier du périoste donnant à la diaphyse un aspect ondulé, l'image de cette périostose ondulante est comparée à des gouttelettes coulant le long du fût diaphysaire. L'os néoformé a un aspect compact.

Cette périostose est plus fréquente sur les métatarsiens que sur les phalanges.

En général, il n'y a pas de corrélation entre l'atteinte cutanée et osseuse sous-jacente. Mais il faut signaler le cas exceptionnel rapporté par DUPPERAT d'une hypertrophie massive et isolée d'un métatarsien avec une phalangette présentant une "pinceautage" en éventail en regard d'une tumeur pouvant s'apparenter à une tumeur de KOENEN.

.../...

En 1973, GOURNET (57) a publié le cas d'une atteinte osseuse de la maladie associée à une macro-dactylie des IIe et IIIe doigt. Cette observation doit inciter à rechercher une phacomatose en présence d'une macrodactylie.

WAGNER et SCHAAF (87), en 1962 dans le cadre d'une atteinte pulmonaire de la maladie, ont décrit une ostéopathie, hypertrophiante pneumique typique surtout sur les métacarpiens et métatarsiens, associés à des images typiques kystiques des orteils et des doigts.

L'atteinte des os longs et des extrémités consistent donc le plus souvent en des images de périostose ondulante et de pseudo-kystes. Ces lésions le plus souvent ne sont pas isolées, on peut facilement les imputer à une sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE grâce aux signes pathognomoniques de l'affection que sont les lésions cutanées, neuropsychiques et vicérales.

Sur le plan radiographique, il importe de connaître les affections susceptibles de donner des lésions comparables. On envisagera successivement le diagnostic différentiel des images géodiques et des périostoses.

Les images lacunaires font discuter essentiellement d'une atteinte de sarcoïdose, d'une maladie de RECKLINGHAUSEN et d'une dysplasie fibreuse des os, plus rarement d'un chondrome, d'une tumeur bénigne à cellules géantes, ou d'une tuberculose phalangienne que nous étudierons avec les périostoses.

DANS LA MALADIE de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN (4), les atteintes osseuses siègent surtout aux os tubulaires des mains et des pieds mais toutes les pièces osseuses peuvent être touchées. L'os est creusé de géodes arrondies, plus ou moins volumineuses, souvent soufflées. Ces lacunes sont à l'emporte pièce pouvant évider totalement une phalange. Lorsqu'elles sont de petite taille, elle réalisent des taches claires sur une trame osseuse réticulée, grillagée. Il n'y a jamais de périostose ondulante des phalanges et des métacarpiens, et contrairement à la sclérose tubéreuse, on trouve souvent des signes cliniques de l'atteinte locale et générale de la maladie, la biopsie du granulome sarcoïdosique pourrait confirmer le diagnostic.

.../...

DANS LA MALADIE de RECKLINGHAUSEN, les zones de raréfaction osseuse, siègent uniquement sur les os longs, jamais aux extrémités ; comme l'a montré HOLT qui trouve ces lésions chez 30 % de malades dans une importante série de 179 cas, chez lesquels les extrémités étaient toujours indemmes.

LA DYSPLASIE FIBREUSE DES OS (119)

Cette maladie qui touche un, plusieurs ou de nombreux os est caractérisée par l'envahissement d'un tissu fibreux des os affectés. Elle présente un caractère héréditaire et familial dans la grande majorité. Souvent cette dysplasie s'associe à des troubles pigmentaires et endocriniens et constitue le syndrome d'ALBRIGHT. Il existe des formes mono-osseuses.

Toutes les pièces du squelette peuvent être touchées. Dans l'os affecté la lésion ne touche que la diaphyse, les épiphyses sont en général respectées. Le membre inférieur est le plus souvent concerné. Les formes limitées peuvent se localiser au tronc affectant quelques côtes et vertèbres. Il y a habituellement une prédominance latérale dans les formes étendues.

Les clichés radiologiques montrent des zones radiotransparentes occupant le centre de l'os, de formes variables en général plus ou moins ovalaires. La lésion peut être unique ou multiple ou même envahir la totalité de l'os, soufflant les corticales. Au voisinage on peut observer une ostéosclérose du pourtour.

L'os atteint est parfois plus long que l'homologue controlatéral ou au contraire plus court si l'épiphyse se soude précocément.

Il y a toujours des os respectés et des portions d'aspect normal dans l'os touché.

L'évolution des lésions osseuses peut être sévère par l'accroissement de taille des lésions et leur généralisation qui peuvent donner des déformations fractures et des tuméfactions qui réalisent une grave infirmité.
A l'âge adulte, le potentiel évolutif se calme ou s'éteint.

LA MALADIE DES CHONDROMES MULTIPLES (119) est rare. Elle se caractérise par des tumeurs cartilagineuses qui apparaissent en général dans l'enfance et croissent en nombre, ou en volume jusqu'à l'adolescence. Les chondromes se localisent électivement sur les os tubulaires des extrémités et sur les métaphyses des os longs. Ils se traduisent à la radiographie

.../...

par des zones radiotransparentes arrondies ou ovalaires, à contours parfaitement nets. Leur tonalité est parfois coupée par les travées opaques qui indiquent une calcification du chondrome. Au cours de leur évolution ils peuvent déborder l'os dont ils soufflent la corticale. La transformation maligne des lésions est exceptionnelle.

LES TUMEURS BENIGNES à cellules géantes (119) se localisent électivement dans les épiphyses fertiles des os longs (fémur, tibia, radius). Elles peuvent se traduire par des douleurs, une tuméfaction locale ou parfois une fracture spontanée. On les rencontre chez l'adulte jeune. Leur évolution est plus rapide que celle des autres tumeurs bénignes, elles acquièrent un volume notable en deux ans environ. La radiographie à un stade avancé montre une épiphyse soufflée, transformée en une mince coquile osseuse et occupée par une clarté assez homogène qui parfois est coupée par des travées opaques réalisant un aspect multiloculaire.

La biopsie permet d'établir formellement le diagnostic en montrant le grand nombre et la répartition uniforme, des cellules géantes. Le traitement fait appel à la radiothérapie et à la chirurgie.

Les images de périostose ondulantes des os longs et des extrémités amènent à envisager de nombreux diagnostics de maladie constitutionnelles ou acquises. Nous examinerons successivement les périostoses des ostéites chroniques et de la syphilis, de la Maladie de PAGET, de la MELORHEOSTOSE, de la Maladie d'ENGELMAN, de l'hyperostose corticale infantile du syndrome de GARDNER, de la pachydermopériostose ainsi que l'ostéopathie hypertrophiante de Pierre Marie.

LES OSTEITES CHRONIQUES (119)

Les ostéïtes chroniques soit d'emblée (tuberculose, syphilis, mycoses) sit secondaires (germes pyogènes banaux) réalisent des formes variées : hypertrophiques, raréfiantes et mixtes ou intermédiaires.

Les images radiologiques données par les différents germes sont univoques ; il n'y a aucune spécificité vis à vis d'un quelconque des microbes.

Les ostéïtes hyperostosantes réalisent une hyperostose sous périostée qui forme gaine à l'os ancien plus ou moins raréfié et nécrosé. Ces lésions se voient surtout au niveau des diaphyses des os longs qu'elles déforment en fuseau.

.../...

A la périostite s'associe suivant les formes : la raréfaction osseuse sous forme de lacune ou la nécrose osseuse par des séquestres osseux plus ou moins visibles suivant le degré de l'hyperostose associée.

LESIONS OSSEUSES DE LA SYPHILIS CONGENITALE TARDIVE et DE LA SYPHILIS ACQUISE SECONDAIRE (19)

Les premières apparaissent chez l'enfant et l'adolescent de 5 à 20 ans, les secondes s'observent chez l'adulte des années après le contage.

Les lésions dans la forme congénitale sont généralisées et symétriques, dans la forme congénitale tardive et tertiaire les lésions pouvant être multiples mais sont toujours localisées ; le tibia, le crâne étant le plus souvent frappés.

La forme hyperostosante est la plus commune. Elle se traduit radiologiquement par un épaississement fusiforme de la diaphyse. Les bords externes du fût sont en général irréguliers et ondulés. Cette périostite ossifiante est plus ou moins importante.

L'hyperostose est dense et son ombre se confond le plus souvent avec l'os ancien. La cavité médullaire, parfois conservée, est en général sur une partie comblée par des énostoses.

La forme raréfiante, plus rare, se traduit par des zones radiotransparentes qui réalisent des images géodiques uniques, rondes ou ovalaires ou juxtaposées souvent cerclées par un liseré de condensation osseuse. On trouve ces lésions sur la voûte cranienne, les os courts, les métaphyses des os longs.

La forme mixte qui associe les deux précédentes est relativement fréquente.

LA MALADIE DE PAGET (26)

Les images radiologiques associées à la clinique sont explicites pour faire toujours le diagnostic de l'affection.

Dans cette maladie, contrairement à la plupart des périostoses ostéophytiques, l'ossification périostée ne forme pas de bande opaque distincte de l'os ancien aux bords du fût diaphysaire. Les contours de l'os sont le plus souvent nets, quelque fois légèrement ondulés. L'endostose ostéophytique irrégulière réduit souvent le canal médullaire qui en certains points est oblitéré.

.../...

Sur les os longs, le bassin, les vertèbres, le tissu osseux pagétique est constitué de travées épaissies et espacées qui donnent une structure fibrillaire à l'os. Les travées osseuses ont une architecture désordonnée qui parfois s'harmonisent pour former un plan anormal.

Ailleurs ; sur le bassin et le crâne par exemple l'os pagétique a un aspect que l'on caractérise de cotonneux, fait de tâches opaques à contours flous.

L'os pagétique du fait de son métabolisme accru est excessivement plastique et se déforme sous l'action des contraintes.

La dernière lésion classique est la radiotransparence qui peut se voir sous forme d'ostéoporose circonscrite au niveau du crâne ou une bande de déminéralisation sur le tibia.

LA MELORHEOSTOSE (119) peut se traduire cliniquement par des douleurs, une limitation des mouvements, des modifications morphologiques du membre atteint.

La radiographie est caractéristique par la topographie :

L'atteinte est habituellement monomélique et le caractère de la condensation osseuse. La densification osseuse est remarquable par une ostéosclérose "en trainée" tout au long du squelette d'un membre par exemple, associé à une hyperostéose irrégulière en coulée, le long du rebord des diaphyses. Sur les os courts ou plats la densification prend l'aspect de tâches comme dans l'ostéopoécilie.

LA MALADIE D'ENGELMAN (119)

Cette dysplasie congénitale est caractérisée par une hyperostose et une sclérose de multiples os. On l'observe dans les deux sexes, le plus souvent chez l'enfant ; elle peut n'être découverte qu'à l'âge adulte.

Troubles de la marche, douleurs osseuses, retard de croissance associés à un aspect chétif et à une asthénie sont les manifestations cliniques les plus souvent retrouvées. L'examen montre une atrophie musculaire des membres atteints et parfois une tuméfaction légère des diaphyses.

L'examen radiologique révèle : des lésions bilatérales et symétriques, siègeant électivement sur la diaphyse des os longs des membres et plus rarement sur les parois de la boîte cranienne. Elles respectent les os des

.../...

mains et des pieds et les côtes. Le bassin ; les vertèbres sont exceptionnellement touchées. Elle consiste en un épaississement plus ou moins régulier des corticales osseuses par apposition périostée et endostale donnant au fût diaphysaire une forme cylindrique ou un aspect en fuseau. L'ostéosclérose associée atteint souvent la médullaire qui disparait parfois.

L'évolution progressive avec l'âge est compatible avec une vie normale.

L'HYPEROSTOSE CORTICALE INFANTILE (132) atteint le nourrisson presque toujours avant 6 mois. Elle se caractérise par la survenue de tuméfaction osseuse et des signes généraux assez univoques anorexie, fièvre, anémie avec hyperleucocytose et accélération de la vitesse de sédimentation souvent supérieure à 100 mm à la première heure. Les tuméfactions en général multiples et disséminées touchent le plus souvent le maxillaire inférieur, la ceinture scapulaire, les côtes et les os longs ; les extrémités ne sont que rarement intéressées.

La radiographie montre un élargissement de la cavité médullaire et une hyperostose périostée entourant le diaphyses et métaphyses.
D'une manière générale l'atteinte débute à la métaphyse après décalcification de l'os à ce niveau.

LE SYNDROME DE GARDNER (119)

Il associe des ostéomes de la face qui peuvent s'accompagner de kystes sébacés, des tumeurs desmoïdes et une polypose recto-colique qui dégénère presque toujours à l'âge adulte.

L'ostéomatose peut atteindre les os des membres. Les ostéomes tumoraux réalisent dans ce cas une périostose épaississant irrégulièrement l'os.

Cette affection héréditaire paraît due à une atteinte génétique dominante.

LA PACHYDERMO-PERIOSTOSE (113)

Affection génotypique très rare qui atteint presque exclusivement le sexe masculin et semble se transmettre sur un mode autosomique recessif. Cette maladie débute le plus souvent au cours de l'adolescence.

Elle associe une hypertrophie des extrémités supérieures et inférieures avec hippocratisme digital et une pachydermie plicaturée du visage et du cuir chevelu qui donne au faciès un aspect prématurément vieilli. Cette dernière atteinte prédomine au front dont la peau épaissie en masse est creusée de sillons profonds qui limitent de gros bourrelets. Le reste du visage participe au processus de manière plus légère.

.../...

L'examen radiologique du squelette montre une périostose engainante. Le diamètre des os est légèrement élargi. La périostose touche le plus souvent les extrémités et remonte jusqu'aux coudes et aux genoux. Ailleurs elle peut atteindre les clavicules, le bassin les corps vertébraux et même se généraliser.

Toutes ces déformations sont en général indolores et froides, même si certains malades ont des articulations enraidies par ossification ligamentaire progressive : l'évolution est très lente et se stabilise à l'âge adulte.

L'OSTEO-ARTHROPATHIE HYPERTROPHIANTE DE PIERRE MARIE (119)

Ce syndrome est caractérisé par une hypertrophie des mains et des pieds dont la cause habituelle est une tumeur thoracique.

L'hypertrophie des extrémités concerne tous les éléments , les phalangettes présentent une déformation hippocratique plus accentuée. L'atteinte symétrique et bilatérale en général se manifeste par des douleurs et des troubles vasomoteurs.

L'examen radiologique montre une ostéophytose engainante sous-périostée constante d'intensité variable. Elle forme une gaine autour de la diaphyse de tonalité moins marquée que l'os sous-jacent, son rebord est soit rectiligne ou légèrement ondulé. Le manchon adhère à l'os ou bien peut être séparé par un très mince liseré transparent. L'atteinte peut être irrégulière et ne se traduit alors que par des images en coulées de bougie ou des crêtes. Dans la plupart des cas comme dans la Sclérose Tubéreuse de Bourneville l'ostéophytose sous périostée s'étend des extrémités aux coudes et aux genoux.

Les articulations sont normales, on note le plus souvent une augmentation nette de la transparence du squelette dans les zones hypertrophiées.

L'évolution est lente et progressive, les déformations atteignent leur maximum en quelques mois, parfois plus rapidement en quelques semaines.

Fait essentiel, l'ostéo-arthropathie hypertrophique regresse ou disparait lorsque la cause qui lui a donné naissance est supprimée (tumeur du poumon par exemple).

COSTE (30), le premier a étudié cette localisation rare de la maladie.

Lors de notre étude de la Littérature nous avons trouvé 46 observations faisant état d'une atteinte rachidienne ; vingt d'entre elles sont rapportées par KOMAR (71). Cet auteur a réuni ces vingt cas en radiographiant systématiquement 58 scléroses tubéreuses de BOURNEVILLE, les autres observations sont des découvertes fortuites lors d'urographie intraveineuse. Ceci explique peut être la différence entre la fréquence élevée de cette atteinte dans la population de KOMAR (71) comparée à celle généralement admise de 2 % (26 cas sur 600 scléroses tubéreuses). Dans son étude, l'auteur a classé ces patients suivant des critères qui sont la taille (de quelques mm à quelques cm) et le nombre des localisations auxquelles il attribue des qualificatifs de minimes, modérés ou importants suivant les composants.

Les 46 cas sont consignés dans le tableau A. Les sujets de KOMAR sont colligés dans le tableau B.

Les lésions osseuses sont asymptomatiques. Les atteintes surviennent entre 3 et 54 ans, 75 % des sujets ont plus de vingt ans. L'atteinte la plus précoce a été rapportée chez un enfant de 3 ans qui à 6 mois présentait déjà des lésions costales multiples et importantes (91). L'importance de l'atteinte n'est pas fonction de l'âge : II_2 qui a 51 ans a une atteinte minime. Aucun auteur n'avait apporté la preuve d'un évolutif, (NOER sur 7 ans n'avait pas noté la moindre modification rachidienne) avant KOMAR qui observe une accentuation nette des lésions du sacrum en 8 ans chez un adolescent.

L'âge moyenne de l'atteinte osseuse se situe à 30 ans. Alors que KOMAR dans sa série trouve 8 hommes atteints pour 12 femmes, le reste des cas de la littérature montre seulement une atteinte masculine dans 3 cas, sur 26 cas. On n'explique pas la prédominance de l'atteinte osseuse chez les femmes.

Lors de l'étude des diverses observations on s'est heurté à la rareté des reproductions radiographiques.

L'aspect radiographique est celui d'une densification osseuse, arrondie ou ovalaire dont les limites imprécises se fondent progressivement avec le reste de la trame osseuse.

.../...

	AUTEURS (ref)	ANNEE	AGE	SEXE	LESIONS	
					RACHIS	PELVIS
1	KVEIM (74)	1937	25	M	+	+
2	SACHS et SHASKAN (114)	1944	32	M	+	-
3	ROUZAUD et FRANCOIS (112)	1955	27	F	+	+
4	ASHBY et RAMAGE (6)	1957	43	F	+	+
5	BECK et HAMMOND (9)	1957	40	F	+	+
6	PSENNER et SCHONBAUER (4)	1958	29	F	+	+
7	TAYLOR et GENTERS (144)	1958	40	F	+	-
8	WITAKER (139)	1959	37	F	+	+
9	HASEGAWA et IMRKE (65)	1960	27	F	+	+
10	BROWN (20)	1961	40	F	+	+
11	GRAUX (58)	1961	28	F	+	-
12	RUDNICK (143)	1961	18	F	+	+
13	ORFILA (95)	1961		F	+	+
14	LECOULANT (79)	1962	33	F	+	-
15	COSTE (30)	1966	28	F	+	+
16	CROSETT (32)	1966	36	F	+	+
17	KELLY et ROSENBAUM (145)	1966	54	F	+	+
18	MILLEDGE (141)	1966	24	F	+	+
19	NATHANSON et AVNET (91)	1966	03	M	+	-
20	NOER et HARMON (94)	1966	34	F	+	+
21	VIAMONTE (133)	1966	25	F	+	+
22	GREEN GJ (59)	1968	50	F	+	+
23	TEPLIECK (126)	1969		F	+	+
24	LABRUNE (75)	1970	20	F	+	+
25	1ére Observation	1975	53	F	+	+
26	2éme Observation	1975	51	F	+	+
27	KOMAR N.N (71)	1967	20 cas résumés dans le tableau suivant.			

Tableau A

SERIE RAPPORTEE PAR KOMAR

Nbre de CAS	AGE	SEXE	LESIONS	
			RACHIS	PELVIS
1	8	M	+++	+++
2	11	M	+	+++
3	11	M	++	++
4	11	F	++	++
5	14	F	+++	+++
6	14	M	++	+++
7	15	M	++	+++
8	15	M	+	+
9	16	M	++	++
10	19	F	+	+
11	20	M	++	++
12	21	F	++	++
13	21	M	+	+
14	28	F	+	++
15	38	F	+	+
16	41	M	+++	+++
17	42	M	++	+
18	44	F	+	++
19	40	F	+	+
20	46	M	+	++

L. minime = +
L. modérée = ++
L. importante=+++

Tableau B

Il n'y a pas de condensation, ni de réactions périfocales. Les images sont uniques ou multiples, elles siègent sur tout le corps vertébral, ainsi que sur les apophyses et les pédicules.

Plus rarement la condensation osseuse est diffuse et s'étend à l'ensemble de la vertèbre réalisant alors une véritable "vertèbre noire" (30). Sur le rachis, il n'y a pas comme sur les extrémités et les os longs de périostose engainante et ondulante, d'images fibro-kystiques, ni de syndesmophytes ou ostéophytes surajoutées. Aucun auteur n'a rapporté de modification de la forme des vertèbres dans leur ensemble ou individuellement. On observe quelques cas de spina-bifida avec une fréquence égale à celle trouvée dans la population générale (116). Les disques intervétébraux sont toujours indemmes, les ligaments vertébraux ne paraissent jamais atteints.

Ces lésions ont été observées sur tous les éléments du rachis. Parfois l'ensemble du squelette axial, de l'atlas au sacrum est atteint comme dans le cas décrit par HASEGAWA (65), dans celui de COSTE (30), ainsi que dans notre première observation. En général l'intensité de la condensation est inhomogène suivant les segments et la portion de vertèbre envisagés. Le plus souvent on observe une image floue du rachis qui parait condensé de façon tâchetée. Les lésions dans ce cas s'apparentent fort à celles décrites au niveau de la voûte cranienne.

Dans 41 des 46 cas rapportés les lésions rachidiennes sont associées à une atteinte des os du pelvis. Pour KOMAR (71) les aires de condensation osseuse sont plus marquées et plus facilement reconnues au bassin que sur la colonne vertébrale. Il est à noter que l'auteur dans sa série n'a observé que les lésions lombo-sacrées associées ou non à une atteinte iliaque.

Les images observées au niveau du bassin sont de même type que celles trouvées sur le rachis. Elles réalisent des aires de condensation intra osseuses de forme arrondie, ovalaire ou en flamme de bougie qui siègent au niveau du pubis de l'ischion, des ailes iliaques. Il n'y a pas d'images kystiques ou lacunaires associées.

Ceci nous amène à discuter de l'image géodique de III_1 au niveau de l'épine iliaque antéro supérieure droite. Peut être s'agit-il d'une image lacunaire semblable à celle décrite au niveau des épiphyses des os longs.

Nous n'avons pas trouvé d'étude histologique de ces images condensantes. On pense que leur nature est proche des lésions craniennes et costales (30).

Notre propositus II_1 présente une atteinte diffuse à tout l'axe pelvi-rachidien, sa soeur II_2 a des lésions typiques qui intéressent seulement le rachis lombaire et le sacrum.

En premier lieu devant une image d'ostéose condensante du rachis il faut s'attacher à éliminer les métastases osseuses de tumeurs ostéophiles par un examen complet à la recherche de la tumeur primitive. Nous envisagerons ensuite les ostéoses des hémopathies et des médullopathies, puis la Maladie de PAGET et enfin l'insuffisance renale chronique et l'ostéopoecillie.

LES CANCERS SECONDAIRES DES OS (135) à formes condensantes sont nettement plus rares que les formes lytiques. Ils s'observent 9 fois sur 10 après 45 ans, la plupart du temps chez l'homme et relèvent 4 fois sur 5 d'un cancer de la prostate.

Les lésions siègent sur le bassin, le sacrum et la colonne lombaire ; les autres localisations osseuses ont été signalées mais à titre exceptionnel. Les lésions condensantes se traduisent au début par des opacités nodulaires, arrondies, assez bien limitées ; leur confluence donne des plages étendues en tâches de bougie qui finissent par envahir l'os en totalité. Cette condensation est homogène, marmoréenne et fait disparaître la structure osseuse, mais la morphologie générale est conservée. Au rachis, l'atteinte peut intéresser une vertèbre (corps, lames et pédicules) et réalise alors "une vertèbre noire ou d'ivoire". La forme condensante est parfois associée à des images ostéolytiques donnant un aspect pommelé au corps vertébral. La biologie confirme cette ostéose maligne en décelant une vitesse de sédimentation souvent très élevée, des troubles du métabolisme phosphocalcique , une augmentation de l'hydroxyprolinurie, des phosphatases alcaïnes et acides. La scintigraphie osseuse et une biopsie chirurgicale peuvent être utiles en cas d'hésitation sur la nature de l'ostéose.

Les autres métastases osseuses condensantes sont par ordre de fréquence décroissante les cancers du rein, du sein, de la thyroïde et du poumon. D'autres tumeurs métastasent exceptionnellement à l'os, ce sont les néoplasmes d'origine utérine, ovarienne, testiculaire et digestive. Il faut insister sur le fait que les métastases osseuses des tumeurs renales ne sont jamais le fait des lésions renales décrites dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

Par ailleurs les sarcomes ostéogéniques à forme condensante sont exceptionnels.

LES OSTEOSES CONDENSANTES DES HEMOPATHIES et MEDULLOPATHIES (120) se traduisent à la radiographie par une augmentation de la densité de l'os sous la forme d'une image opaque locale ou étendue, homogène ou floue d'une corticale ou de l'ensemble de l'os. Ces modifications s'observent surtout sur le rachis et le bassin.

.../...

1°) La DREPANOCYTOSE (120)

Dans la forme homozygote de cette hémoglobinopathie S on retrouve des anomalies osseuses telles que crâne en poil de brosse et hyperplasie médullaire avec ostéoporose et un aspect "grillagé" trabéculaire des os. Cette affection est responsable d'infarctus osseus multiples en particulier rachidiens qui peuvent se calcifier et donner des images condensantes. Dans les formes évoluées se développe une myelofibrose.

2°) La MYELOFIBROSE PRIMITIVE (120)

Cette maladie réalise un envahissement plus ou moins complet de la moelle osseuse par une sclérose responsable d'images condensantes. Elle atteint essentiellement l'homme au-delà de 40 ans. Une altération de l'état général, une splénomégalie associés à une anémie avec présence de cellules immatures, érythroblastes surtout permettent d'évoquer le diagnostic. Les images de condensation osseuse sont plus fréquentes dans les formes évoluées de la maladie. Elles se traduisent par une condensation pure ou pommelée sur le bassin, le rachis dorsal et lombaire, l'extrémité supérieure de l'humérus et du fémur et les côtes ainsi que sur le crâne. Le diagnostic de myelofibrose doit être confirmé par une biopsie médullaire.

3°) La MALADIE DE HODGKIN : Les lésions condensantes touchent avec une grande fréquence le rachis dans sa portion dorsale inférieure et lombaire (D_{12} à L_4) ; elles atteignent le corps vertébral, plus rarement l'arc postérieur. Les limites de la vertèbre sont nettes, et son volume n'est pas augmenté. La condensation est homogène, très accentuée réalisant sur les clichés une véritable "vertèbre noire". Comme dans la sclérose tubéreuse les disques intervétébraux sont respectés. L'atteinte peut toucher plusieurs vertèbres, non obligatoirement adjacentes. Des tomographies peuvent montrer des images ostéolytiques associées. Sur le bassin, la condensation siège sur la berge iliaque de l'articulation sacro iliaque préférentiellement à droite.

L'atteinte osseuse de la maladie qui est considérée comme une atteinte viscérale correspondant à un stade IV de l'affection est donc de sombre pronostic.

4°) LE MYELOME : on peut découvrir à titre exceptionnel les lésions condensantes qui ne doivent pas faire éliminer le diagnostic.

.../...

LA MALADIE DE PAGET (26)

Nous n'envisagerons ici que le diagnostic différentiel de l'atteinte rachidienne. La vertèbre Pagétique est hypertrophiée, débordant l'alignement des corps vertébraux. Sa forme est modifiée, elle est souvent un peu aplatie entre des disques qui restent normaux. Sa trabéculation est épaissie, grossière et les plateaux sont condensés, réalisant souvent la classique "vertèbre en cadre". Ailleurs les corps déminéralisés laissent apparaitre une trabéculation quadrillée de type angiomateux, parfois au contraire une condensation diffuse sur une vertèbre peu hypertrophiée donne une image dite de "vertèbre d'ivoire". Cette dernière image peut faire discuter d'une atteinte cancéreuse ou hodgkinienne. Il existe une augmentation des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie dans les formes évolutives.

Les lésions osseuses post-traumatiques ou infectieuses peuvent donner des images condensantes. Devant une vertèbre noire, on devra s'attacher à éliminer l'éventualité d'un neurinome intra-rachidien (5).

DE SEZE (118) rapporte deux observations de vertèbres noires sans aucune altération morphologique et discale. La condensation réalise une opacité importante du corps et des pédicules des vertèbres intéressées qui se situaient entre D_8 et L_4. L'observation des lésions sur 15 mois a montré l'immuabilité des images radiologiques. BLOCH Michel (13) pour sa part a décrit des images condensantes partielles des corps vertébraux lombaires isolés sans traduction clinique. Ces cinq observations ne présentent aucun signe de la génotypie étudiée.

L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE, peut, de façon exceptionnelle, à un stade tardif de son évolution entrainer une ostéocondensation qui prédomine sur le rachis où la région voisine des plateaux vertébraux est particulièrement dense et sur le bassin.

L'OSTEOPOECILIE (80)

Cette maladie réalise une anomalie squelettique rare, caractérisée par de multiples petites tâches d'ostéosclérose. Elle se comporte comme une affection héréditaire et familiale touchant dans les deux tiers des cas le sexe masculin. Elle est rencontrée le plus souvent à l'âge moyen de la vie ; chez l'adulte, les lésions n'évoluent pas.

L'ostéopoecilie ne se traduit par aucun signe clinique, l'atteinte entièrement latente n'est découverte que lors d'une radiographie faite fortuitement.

.../...

La traduction radiologique de l'affection est caractérisée par la présence de multiples taches denses, arrondies ou ovalaires, parfois lancéolées. Leur taille varie de 2 à 10 mm de diamètre. Cette opacité est en règle homogène. Leur nombre est variable ; le plus souvent multiple elles donnent à l'os l'aspect moucheté ; leurs sièges de prédilection par ordre décroissant sont les os du carpe et du tarse, les métacarpiens, les métatarsiens, les phalanges, les épiphyses et les métaphyses des os longs. On les trouve plus rarement sur le crâne et les vertèbres.

EN RESUME

Le diagnostic différentiel des différentes lésions osseuses ne se pose que dans la forme paucisymptomatique exceptionnelle de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. D'une manière générale le syndrome osseux est rapporté à cette phacomatose devant les symptomes pathognomoniques de l'affection que sont les adénomes sébacés et les tumeurs de KOENEN associés ou non à des troubles neuro psychiques ou à des lésions viscérales.

Notre propositus et II_2 sont porteurs de lésions typiques : périostose des os longs et tubulaires, pseudo-kystes et plages condensantes du bassin et du rachis. Par contre, chez III_1 se pose le problème d'inclure l'image lacunaire du bassin dans le cadre de l'affection.

Les différentes lésions osseuses isolées ou associées ne s'accompagnent pas de perturbations biologiques. Les bilans phospho-calciques statiques pratiqués (6, 30, 58, 112) n'ont révélé aucune anomalie; les électrophorèses n'ont pas mis en évidence de pic anormal, la vitesse de sédimentation est normale. En cas d'atteinte diffuse du rachis et du bassin il n'a pas été observé de retentissement hémathologique. Notre propositus a un bilan phosphocalcique, un hémogramme, une hémostase et des phosphatases normaux et ne présente pas de syndrome de lyse osseuse.

COMMENTAIRES

La présentation de nos trois observations nous a permis de souligner certains aspects particuliers des multiples manifestations de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

Il semble que la fréquence de cette affection soit sous-estimée du fait des formes frustes qui ne sont pas toutes colligées, notamment par les Dermatologues. L'étude des formes familiales permet, souvent, de découvrir de nouveaux cas comme le montre notre enquête familiale qui en a decelé quatre.

Les manifestations cutanées sont les lésions les plus accessibles et les plus caractéristiques. Nos patients étaient tous porteurs d'adénômes sébacés de la face et de tumeurs périonguéales de Koenen. Les autres lésions cutanées: taches achromiques (III_1), "peau de chagrin" lombaire (III_1), molluscum pendulum (II_1, II_2, III_1) et noevi pigmentaires sont retrouvées chez quelques uns de nos malades. La Soeur du propositus (II_2) présente également des atteintes de la muqueuse buccale.

Les troubles neuropsychiques chez nos patients sont minimes, aucun de nos sujets ne présente de retard mental et les seuls troubles enregistrés sont, des altérations diffuses à l'electro-encéphalogramme chez le propositus. Chez cette dernière, on peut être tenté, a postériori, d'intégrer la tumeur cérébrale juxta-chiasmatique opérée en 1947, comme une manifestation de la sclérose tubéreuse.

Nos malades sont indemnes des lésions viscérales assez fréquemment signalées dans la littérature: 50% de localisations rénales, 23% d'atteintes cardiaques et 10% de localisations pulmonaires. Cependant, il sera nécessaire de répéter les bilans rénaux chez II_1 qui présente des perturbations minimes de sa fonction rénale.

Les manifestations squelettiques qui ont retenu notre attention sont pratiquement toujours asymptomatiques et l'on estime leur fréquence générale à l'intérieur de la maladie à 30%.

../.

L'atteinte siège préférentiellement au crâne et aux extrémités; cependant tous les os peuvent être atteints, en particulier le rachis. Cette localisation se traduit, à la radiographie, par des plages condensantes plus ou moins étendues, elles peuvent être prises pour une diffusion metastatique d'origine mammaire. Chez notre propositus, opérée d'une tumeur cérèbrale et irradiée, les lésions rachidiennes auraient pu en imposer pour des métastases.

Notre revue de la littérature nous a permis de colliger 46cas de localisations rachidiennes, le plus souvent associées à une atteinte du pelvis, cette détermination represente environ 7% des Scléroses Tubéreuses de Bourneville.Le segment lombaire est, le plus souvent, touché. Il faut remarquer qu'une transformation maligne des lèsions osseuses n'a jamais été signalée.

Le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville est portè, le plus souvent, devant les lèsions cutanées typiques qui sont présentes dans 80% des cas.

Le pronostic est fonction de la gravité des atteintes neurologiques et viscérales, surtout cardiaques et pulmonaires. Les lésions rénales très fréquentes (50%), doivent être, systématiquement recherchées. Le syndrôme osseux est interessant à connaitre et les manifestations squelettiques très variées qu'il recouvre: images lacunaires et condensantes, périostose, soulèvent de nombreux diagnostics différentiels.

C O N C L U S I O N

Nous rapportons l'observation d'une femme de 53 ans chez laquelle fut découverte, fortuitement, une ostéose condensante diffuse touchant le crâne, le rachis et le bassin. Ces manifestations osseuses étaient caractérisées par des plages de condensations plus ou moins limitées et confluantes, ne désorganisant pas la trame et la morphologie des os. L'examen clinique a permis de porter le diagnostic de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et de rattacher des lésions kystiques des extrémités et de périostose des os longs et tubulaires associées aux images ostéocondensantes de l'axe rachidien et du crâne à cette affection.

L'enquête familiale a permis de découvrir cette phacomatose chez quatre autres membres: la soeur, deux nièces et un neveu. La soeur (II_2) présente les mêmes atteintes osseuses que le propositus; chez le neveu (III_1) , l'examen radiographique montre une périostose débutante, des images condensantes du crâne et du péroné droit ainsi que des images kystiques sur une phalange et le bassin.

A propos de ces observations, il nous a paru interessant de revoir,dans la littérature,la fréquence relative des différentes déterminations de la maladie, en particulier squelettiques. Parmi les lésions extra-squelettiques, il apparait que les atteintes viscérales, en particulier rénales, sont de plus en plus fréquemment rapportées.

Les lésions osseuses ont été décrites par HOLT et DICKERSON en 1952 (67); COSTE (30) en 1966, pour sa part, à propos d'une observation, a rencensé et analysé les atteintes rachidiennes.

../.

Notre étude nous a permis d'estimer que le syndrôme osseux est présent dans 30 % des cas; la localisation rachidienne est plus rare, nous en avons colligé 46 cas, soit, environ 7 % des malades atteints de sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. Considérées en elles mêmes, les lésions osseuses peuvent soulever de nombreux diagnostics différentiels. Les images lacunaires des extrémités font discuter, essentiellement, d'une sarcoidose et d'une dysplasie fibreuse des os; les périostoses des os longs et tubulaires: d'ostéite chronique, d'une maladie de Paget, d'une maladie d'Engelman, d'une melorhéostose ou d'une pachydermo-periostose. L'atteinte du crâne et de l'axe pelvi-rachidien peut faire évoquer, en premier lieu, les métastases ostéo-condensantes cancéreuses, puis d'une ostéose condensante secondaire à une hémopathie ou une médullopathie, enfin, à la maladie de Paget ou une ostéopecilie. Ces différents diagnostics seront à envisager devant les formes frustes de la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. En fait, le diagnostic des formes osseuses panci-symptomatiques ne se pose, pratiquement, pas, les sujets interessés qui ont atteint la seconde décade ayant eu, préalablement, d'autres déterminations de cette phacomatose.

VU LE DOYEN DE LA FACULTE

signé: F. DELBARRE

VU LE PRESIDENT DE THESE

signé:

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE PARIS V

Signé: J. FREZAL

BIBLIOGRAPHIE

I. ABOULKER P. et ROUGEAU J.

Le rein des phacomatoses.Les localisations rénales de la sclérose de Bourneville.
J. Urol. Néphrol. I964 70 584

2. ACKERMANN AJ.

Pulmonary and osseous manifestations of Tuberous Sclérosis with some remarks on their pathogénis.
Am. J. Roentgen. I945 5I 3I5.

3. AICARDI J. et Coll.

Sclérose tubéreuse de Bourneville et spasmes en flexion chez le nouveau-né.
Ann. Pédiat. (Paris) I966 I3 770

4. ALAJOUANINE TH.,MILLIEZ P.,MARTIN JP.

Forme osseuse pure de la maladie de Besnier-Boeck-Schauman.
Bull. et Mem. Soc. MEd. Hop. Paris. I947 63 439

5. ALAJOUANINE TH. et THUREL R.

Vertèbre noire en regard d'un neurinome intra-rachidien
Rev. Neurol. I947 79 I33

6. ASHBY DW. et RAMAGE D.

Lésions of vertebrae and innominate bones in Tubérous Sclérosis.
Brit. J. Radiol. I957 30 274

7. ATTALI P. et LIEVRE JA.

L'ilôt osseux bénin solitaire.

Rev. Rhum. I957 24 64I

8. BALMES A. et coll.

Pneumothorax spontané révélant une Sclérose Tubéreuse de Bourneville.
Mars. Med. I970 I07 823

9. BECK RE. et HAMMOND RE.

Renal and osseous manifestations of Tubérous Sclérosis.
J. Urol. I957 77 578

I0. BERG G. et VELJENS G.

Maladie kystique du poumon et sclérose tubéreuse du cerveau.
Acta Paediatr. Scand. I939 26 I6

II. BERG G. et NORDENSKJOLD A.

Pulmonary altérations in Tubérous Sclérosis.
Acta Med. Scand. I946 I25 428

I2. BEUREY J.,GURECKI H.,WEBER M.,VADOT J.,BESSON J.

A propos de deux formes inhabituelles de la Sclérose Tubéreuse de BOURNEVILLE.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. I968 75 43

I3. BLOCH-MICHEL H.,BENOIT M.,PEYRON S. et CHAMINADE P.

Images condensantes localisées des corps vertébraux.
Rev. Rhum. I958 25 732

I4. BOGEART L. VAN

Les dysplasies neuro-ectodermiques congénitales.
Rev. Neurol. I935 63 353

I5. BORBERG A.

Clinical and genetic investigation into tuberous sclerosis and Recklinghausen's Neurofibromatosis.
Acta Psychiat. Neurol.(Copenhagen) I95I suppl.7I 293

I6. BORREMANS,DYCKMANS et VAN BOGEART L.

Sclérose Tubéreuse.
J. Belge de Neurol. et Psychiat. I933 33 7I3

I7. BOURNEVILLE DM.

Contribution à l'étude de l'idiotie:idiotie et hémiplégie
Arch. Neurol. I880 I 8I

I8. BRAVEMMAN IM.

Skin signs of systemic disease.
WB Saunders Compagny (Philadelphia) I970 p.403

I9. BROUGHTON RB.

Pulmonary tuberous sclerosis presenting with pleural effusion.
Brit. Med. J. I970 I 477

20. BROWN B.

The radiologic changes of bones in tuberous sclerosis with a case report.
J. Canad. Ass. Radiologist. I96I I2 I

21. BRUNE J. et coll.
Fibrose intertitielle diffuse et sclero-emphysème dans les phacomatoses.A propos de deux cas de sclerose tubéreuse de Bourneville et de maladie de Recklinghausen.
Lyon Med. I967 2I8 655

22. BUNDEZ GC.
Tuberous sclerosis, a neurocutaneous syndrome.Report of a case.
Radiology. I950 55 522

23. BUNDEY S.
Genetic factors in neurological disease.Tuberous Sclerosis.
Proc. R. Soc. Med. I97I 64 I85

24. BUNDEY S.
The signifiance of a white macule on the skin of a child.
Dev. Med. Child Neurol. I970 I2 805

25. CAFFEY J. et SILVERMAN NA.
Infantile cortical hyperostosis.Preliminary report on a new syndrome.
Am. J. Roengtgenol. I945 54 I

26. CAMUS JP.
Maladie de Paget.
Rev. Prat. I97I 23 3453

27. CHAO DHC.
Congenital neurocutaneous syndrome in childhood. Tuberous Sclerosis.
J. Pediat. I959 55 547

28. CHARLOT-CHARLES J. et AL.
Renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis Review of the litterature.
Urology I974 3 465

29. COSNETT JE. et al.
Tuberous Sclerosis and cardiac arrythmia in three zulu patients.
Brit. Med. J. I969 2 672

30. COSTE F.,GUIDET M.,LABROUSSE C.,ROYER J. et LAUGIER P.
Le rachis dans la sclerose tubereuse de Bourneville.
Rev. Rhum. I966 33 I7

3I. CRITCHLEY M. et EARL CJC.
Tuberous Sclerosis and allied conditions.
Brain I932 55 3II

32. CROSSETT AD.
Roentgenographic findings in the renal lesion of tuberous sclerosis.
Am. J. Roentgenol. I966 98 739

33. DALSGAARD-NIELSEN T.
Tuberous sclerosis with unusual roengtgen picture.
Nord. Med. Tids. I935 IO

34. DAWSON J.
Pulmonary tuberous sclerosis.
Quaterly J. Med. I954 23 II3

35. DEBRE R., THIEFFRY S.,MOZZICONACCI P.,BARGETON E. et RAMADE J.
La sclérose tubéreuse de Bourneville chez le nourrisson et le petit enfant.
Arch. Franc. Pediat. I952 9 342

36. DECROIX G. et coll.
Phacomatoses pulmonaires.
Cah. Coll. Med. Hop. Paris I969 IO 93

37. DEGOS R. et coll.
Epiloia révélée par l'exictence de taches achromiques.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. I97I 78 93

38. DEGOS R.
Epiloia.
Coll. Med. Chir.(Flammarion) I972 p.784

39. DESPROGES-GOTTERON R. et coll.
Un cas de périostose associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Rhumatologie I957 I9 345

40. DICKERSON WW.
Characteristic bones changes associated with Tuberous sclerosis.
Arch. Neurol. et Psychiat. I945 53 I99

4I. DUPERRAT B.,MONTFORT J.,PRINGUET R.
Sclérose tubéreuse de Bourneville avec dystrophie osseuse.
Bull. Soc.Franc. Derm. Syph. I958 65 65

42. DUPERRAT B. et coll.
Aspect particulier des cellules blastiques dans les manifestations cutanées de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. I965 76 668

43. DUPERRAT B.
Précis de Dermatologie.Masson(Paris) p.

44. DWYER JM. et al.
Pulmonary tuberous sclerosis.Report of three patients and a review of the litterature.
Q. J. Med. I97I 40 II5

45. EMERIT J.
Coeur et maladie génétique hériditaire.
vie Med. I973 I 2I

46. EMMET JL.
CLinical urography.
WB. Saundres Compagny.(Philadelphia) I964 p.77I

47. EY H.,BERNARD P. et BRISSET CH.
Les états d'arriérations.
Manuel de psychiatrie.Masson(Paris) I970 P.63I

48. FARDOU H. et coll.
Manifestations respiratoires au cours d'une sclérose tubéreuse associée à une lymphongiomyomatose.
Poumon-Coeur. I97I 27 293

49. FERRARO A. et DOOLITTLE GJ.
Tuberous sclerosis(diffuse neurospongioblastosis)
Psychiat. Quaterly I936 IO 365

50. FARROW GM.,HARRISON EG.,UTZ DC. et Jones DR.
Renal angiomyolipoma.A clinico-pathologic study of 32 cases.
Cancer. I968 22 564

5I. FITZPATRICK TB; et al.
White leafshaped macules.Earliest visible sign of tuberous sclerosis.
Arch. Derm. (Chicago) I968 98 I

52. FOURNIER A.,PAULI A.,CECILE JP.,DESOGHER G.,SAOUT J., COUSIN J. et BAJART M.
Angiolipome rénal révélé par une hématurie profuse au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.
Pédiatrie. I969 24 79

53. FREYCON F.,MOLLARD P.,HERMIER M.,GUIBAUD P.,GHAZALETTE, WEIL B.,FLATTOIR M. et JEUNE M.
Anévrysme de l'aorte abdominale au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.
Pédiatrie. I97I 26 42I

54. GOLD AP. et FREEMAN JM.
Depigmented naevi: the earliest sign of tuberous sclerosis.
Pediatrics. I965 35 I003

55. GOLGI H.
Tuberous sclerosis and renal neoplasms.
J. Urol. I96I 85 9I9

56. GOTTLIEB JS. et LAVINE GR.
Tuberous sclerosis with unusual lesions of bones.
Arch. Neurol. Psychiat. I935 33 379

57. GOURNET C.
Macrodactylie et fibrolipome du nerf médian.Phacomatoses.
Ann. Chir. I973 27 5II

58. GRAUX P.,DELFOSSE A.,ARNOTT G. et BENOIT P.
Atteinte rachidienne,cranienne et pulmonaire au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.
Rev. Neurol. I96I I04 538

59. GREEN GJ.
The radiology of tuberous sclerosis.
Clin. Radiol. I968 I9 I35

60. GROVER WD. et al.
Early recognition of tuberous sclerosis by fundusscopie examination.
J. Pediat. I969 75 99I

6I. GRUPPER CH.
Sclérose tubéreuse de Bourneville avec localisations rénale et osseuse.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. I962 69 64

62. GUNTHER M.et PENROSE LS.
The genetics of epiloia.
J. Genet. I935 3I 4I3

63. HAMARD H.
Phacomatoses.Sclérose tubéreuse de Bourneville.
EMC(Paris).Ophtalmologie.I972 p.2I243 E_{IO}

64. HARRIS JO. et al.
The pathophysiologie of the lungs in tuberous sclerosis. A case report and a litterature review.
Amer. Rev. Resp. Deas. I969 I00 379

65. HASEGAWA J. et IHRHE RE.
Tuberous sclerosis complex.Unusual case of adenomasebaceum tuberous sclerosis and extensive bone lesions.
JAMA. I960 I73 I50

66. HAWKINS DT.
Radiological bone changes in tuberous sclerosis.
Brit. J. Radiol. I959 32 I57

67. HOLT JF. et DICKERSON WW.
The osseous lesions of tuberous sclerosis.
Radiology. I952 58 I

68. ISRAEL-ASSELAIN C. et col.
Manifestations respiratoires des phacomatoses.
Poumon-Coeur. I97I 27 I45

69. JORG H.
Kidney hamartomas in tuberous sclerosis.
Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed. I97I II4 38I

70. KAMMERER K. et al;
Rudimentary signs of teberous sclerosis in the skeleton.
Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed. I97I II5 306

7I. KOMAR NN.,TRYVE O.,GABRIELSEN MD. et HOLT JF.
Roentgenographic appearence of lumbosacral spine and pelvis in tuberous sclerosis.
Radiology. I967 89 70I

72. KISSEL P.,DUREUX JB. et SCHMITT J.
La sclérose tubéreuse de Bourneville.
EMC (Paris).Neurologie. I963 p.I7I65 C_{IO}

73. KISSEL P.,DUREUX JB.,SCHMITT J.
Qu'appelle-t-on phacomatoses ?
Rev. Prat. I970 28 4353

74. KWEIM A.
Uber adenomasebaceum(morbus Pringle) und seinen platz im neorokutatanen syndrom.Tuberose gehirsklerose und dessen beziehing zur von Recklinghausensenschen krankeit
Acta. Dermat. Venerol. I937 I8 637

75. LABRUNE B.,REYROLE L.,ELCHARDUS JC.,LEBEAU JC.,MALLET R. et RIBIERRE M.
Localisations rénales et osseuses au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Ann. Pédiat. Paris. I970 I7 774

76. LAGOS JC. et al.
Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity.
Mayo Clin. Proc. I967 42 26

77. LARBRE F. et coll.
Un cas clinique et anatomique d'un anevrysme aortique dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Arch. Franc. Pédiat. I974 28 975

78. LECLERCQ M.
Maladie de Recklinghausen et sclérose tubéreuse de Bourneville.
EMC (Paris).Dermatologie. I964 p.I2720 A_{IO}

79. LECOULANT P.,et coll.
Sclérose tubéreuse de Bourneville.
Ann. Derm. Syph. I962 84 632

80. LEDOUX-LEBARD G. et ROUSSY J.
L'osteopoecilie.
Presse Med. I96I 69 235

8I. LEMAITRE G. et coll.
Angiomyolipome ou hamartome du rein.
J. Radiol. Electrol. I968 49 3I5

82. LEREBOULLET J.
La sclérose tubéreuse de Bourneville.
Rev. Prat. I970 28 4425

83. LOUYOT P. et coll.
Les métastases osseuses en rhumatologie.Etude de I00 observations.
J. Radiol. Electrol. I964 44 454

84. LOUYOT P.
Définition,démarche diagnostique et classification des ostéoses condensantes.
Rev. Prat. I97I 23 340I

85. LUCAS CS. et DAVIS S.
Tuberous sclerosis with involvement of the cervical cord
Lancet. I955 2 I2I7

86. MALEVILLE J. et coll.
Taches achromiques: premier et fréquent signe de sclérose tubéreuse de Bourneville.
BUll. Soc. Franc. Derm. Syph. I969 76 455

87. MARTINEZ J. et coll.
Spasmes en flexion et troubles du rythme cardiaque.
Etiologie incertaine: toxoplasmose ou sclérose tubéreuse de Bourneville.
Arch. Franc. Pédiat. I972 29 434

88. METZGER J. et BEN HAMIDA M.
Calcifications intracraniennes.
Conc. Med. (supplément) I970 2I 35

89. MIROUZE J.,BAYON P.,JAFFIOL C.,BAUMELOU H. et MARTY M.
L'uremie dans la maladie de Bourneville.
J. Urol. Nephrol. I963 69 639

90. MICHAUD B.
Hématome spontané de la loge rénale révèlateur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.
J. Urol. Nephrol. I970 76 950

9I. NATHANSON N. et ARNET NL.
An unusual X-ray finding in tuberous sclerosis.
Brit. J. Radiol. I966 39 786

92. NEVIN NC. et al.
Diagnostic and genetical aspects of tuberosis sclerosis
J. Med. Genet. I968 5 273

93. NICKEL WR. et REED WB.
Tuberous sclerosis.
Arch. of Dermat. I962 85 209

94. NOER HR. et HARMON SD.
Skeletal changes in tuberous sclerosis.
M. Ann. District of Columbia. I966 35 324

95. ORFILA J.
A propos d'un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. Intéret de la radiographie.
Thèse (Paris) I96I nº 625

96. ORLANDI P. et al.
Rhabdomyoma of the heart with tuberous sclerosis of the brain and micropolycystic kidney in an infant.
Fracastoro. I970 63 740

97. PAMPIGLIONE G.
Electroclinical feature of 50 children with tuberous sclerosis.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. I970 59 327

98. PECKER J.,SABOURAUD O. et LE MENN G.
Maladie de Bourneville d'apparition clinique tardive avec signes radiologiques craniens typiques et syndrome oculaire inhabituel.
Bull. Mem.Soc. Med.Hop. Paris I959 75 983

99. PENROSE LS.
Sclerose tubéreuse de Bourneville.
Ann. Eugen. I936 7 I

I00. POIRIER J. et RANCUREL G.
La sclérose tubéreuse de Bourneville.
Conc. Med. I968 50 86II

I0I. PRINGUET R.
Sclérose tubéreuse de Bourneville.
MEd. Infant. I960 2 9

I02. PUECH P.,LEREBOULLET J. et BERNARD P.
Sclérose tubéreuse de Bourneville et tumeurs cérébrales.
Rev. Neurol. I945 77 225

I03. RAVAULT PP.,COLOMB D.,LEJEUNE E.,FRIES D.,ROBERT J. et BOTHIER F.
Sclérose tubéreuse de Bourneville à déterminations multiples en particulier osseuses.
Lyon Med. I96I 43 8I5

I04. RECORDIER AM. et al.
Localisations renale et pulmonaire de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
Mars. Med. I972 I09 569

I05. REED WB.,NICKEL WR. et CAMPON G.
Internal manifestations of tuberous sclerosis.
Arch. Derm. I963 87 7I5

I06. ROGNON LM. et coll.
Hématome perirenal du à une angiomyolipomatose au cours d'une forme viscérale de sclérose tubéreuse de Bourneville.
Mem. Acad. Chir.Paris. I969 95 499

I07. ROTH JC. et al.
Infantil spasms and hypopigmented macules early manifestation of tuberous sclerosis.
Arch. Neurol. I97I 25 547

I08. ROUSSEAU J. et coll.
Contribution de la radiologie à l'étude de la sclérose tubéreuse de Bourneville.
J. Radiol. Electrol. I969 50 59

I09. ROUJEAU J. et MOREL R.
Sclérose tubéreuse.
J. Franc.Med. Chir. Thorac. I96I I5 247

II0. ROSS AT. et DICKERSON WW.
Tuberous sclerosis.
Arch.Neurol. Psychiat. I943 50 233

III. ROUSSELET G. et coll.
Pseudosarcome du rein dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.(Epiloia)
Bull. Soc. Franc. DERm. Syph. I97I 78 9I

II2. ROUZAUD M. et FRANCOIS A.
Sclérose tubéreuse de Bourneville et dystrophie osseuse pagétoide.
Rev. Rhum. I962 29 I58

II3. RYCKEWAERT A.
Physiopathologie des maladies des os et des articulations
Bailliere JB. et fils edit.(Paris) I970

II4. SACHS MD. et SHASKAN DA.
Tuberous sclerosis.
Amer. J. Roentgenol. I944 52 35

II5. SAMUELSEN E.
Tuberos sclerosis with changes in lungs and bones.
Acta Radiol. I942 23 373

II6. SCHMITT J.
Les formes viscérales des phacomatoses.
Thèse Nancy I958

II7. SCHWAB F.
Die augen hintergrunderungen bei tuberoser hirnklerose.
Klin. Mbl. AUGEN Heilk. I956 I28257

II8. SEZE S.De,DJIAN A. et ABDELMOULA M.
Vertebres noires hodgkiniennes.
Rev. Rhum. I953 20 329

II9. SEZE S. De et RYCKWAERT A.
Maladie des os et des articulations.
Coll. Med. Chir.Paris I954

I20. SIMON F.,DIEBOLD J.et BOUSSER J.
Ostéoses condensantes des hémopathies et médullopathies.
Rev. Prat. I97I 23 3437

I2I. SINGER K.
Genetis aspects of tuberous sclerosis in a chenese population.
Am. J. Hum. Genet. I97I 23 33

I22. SMITH TK. et al.
Orthopedic problems associated with tuberous sclerosis.
J. Bone Joint. Surg. I969 5I 97

I23. STREIFF EB.
Aspects ophtalmologiques des phacomatoses dans l'enfance
XVIII° Congrés ASS. Pédiat. Langue Franc. I96I 2 22I

I24. SUTTON D. et LIVERSEDJE LA.
Radiological and pathological aspects of tuberous sclerosis with special reference to hydrocephalus.
J. Fac. Radiol.(Lond.) I95I 2/3 224

I25. TAYLOR TR.
British Heart J. I968 30 I32

I26. TEPLICK JG.
Tuberous sclerosis:extensive roentgen finding without the usual clinical picture.A case report.
Radiology. I969 93 53

I27. TOURAINE A. et CERNEA P.
Tumeurs gingivales et vélopalatines dans l'épiloia.
Ann. Franc. Derm. Syph. I943 3 94

I28. TROUILLAS P.
Les histodysplasies ou malformations tissulaires.
Rev. Prat. I974 39 3463

I29. TRUC E. et coll.
Urémie subaigue révélatrice de tumeurs renales bilatérales au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville
Montpellier Med. I963 I06 274

I30. VAAS J.
Klinik und erbang der tuberosen sclerose.
Arch. Psychiat.Nervenk. I940 III 547

I3I. VAILLAND JC. et coll;
Un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville chez un garçon de I2 ans suivi depuis l'age de I0 mois.
Lyon Med. I967 2I7 I5I9

I32. VIALATTE J.et NOOT A.
Hyperostose corticale infantile ou maladie de Caffey.
Ann. Pédiat. I967 I4 698

I33. VIAMONTE M.,RAVEL JR.,POLITENO V. et BRIDGES B.
Angiographic findings in a patient with tuberous sclerosis.
Am. J. Roentgenol. I966 98 723

I34. VAN DER HOEVE J.
Les phacomatoses de Bourneville,de Recklinghausen et Von Hippel Lindau.
J. Belge Neurol. Psychiat. I933 33 752

I35. VIGNON G.,MEUNIER P. et CIBERT M.
Les cancers secondaires des os à forme condensante.
Rev. Prat. I97I 23 34I9

I36. VON RECKLINGHAUSEN F.
Ein herz von einem nengeborenen welches mehrere theils nach aussen theils nach den hohlen prominiren tumoren (myomen) drug.
Verb. Ges. Beburtsh. I863 I5 73

I37. WAGNER A. et SHAFF J.
Tuberose sklerose der lunge mit augepragter osteopathie hypertrophiante pneumique.
Forscht. Roentgenstr. I962 96 508

I38. WEDJWOS D. et al.
Tuberous sclerosis with unilateral involvement of the maxilla and mendible.A case report.
Brit. J. Oral Surg. I973 II I26

I39. WHITAKER PH.
Radiological manifestations in tuberous sclerosis.
Brit. J. Radiol. I959 32 I52

I40. ZAREMKA J.
Tuberous sclerosis: a clinical and genetical investigations.
J. Ment. Defic. Res. I968 I3 63

I4I. MILLEGDE R.,GERALD B,CARTER W.
Pulmonary manifestations of tuberous sclerosis.
Am.J.Roentgenol. I966 98 734

I42. PSENNER L AND SCHONBAUER E.
Das krankheitsbild der tuberosen sklerose mit besonderer berucksichtigung der rontgenologischen symptomatik.
Fortschr.Geb. Rontgenstr. I958 89 30I

I43. RUDNICK P and al.
Tuberous sclerosis complex and astrocytoma:report of a case with successful removal of the neoplasm.
J.A.M.A. I96I I78 73

I44. TAYLOR JN. AND GENTERS K.
Renal angiomyolipoma and tuberous sclerosis.
J.Urol. I958 79 685

I45. KELLY P. AND ROSENBAUM HD.
Florid tuberous sclerosis in a patient surviving to age of 54 years.
J. Kentucky M.A. I966 64 328